

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

N°

THÈSE 697

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRUNIER PHILIPPE, EDOUARD

ANCIEN INTERNE des HOPITAUX de PARIS

Né le 6 Aout 1927 à NEUILLY-SUR-SEINE (SEINE)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

L'ALDOSTÉRONE

ETUDE CLINIQUE

ET CONSIDÉRATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur MOREAU

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

N°

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRUNIER PHILIPPE, EDOUARD

ANCIEN INTERNE des HOPITAUX de PARIS

Né le 6 Aout 1927 à NEUILLY-SUR-SEINE (SEINE)

Présentée et soutenue publiquement le

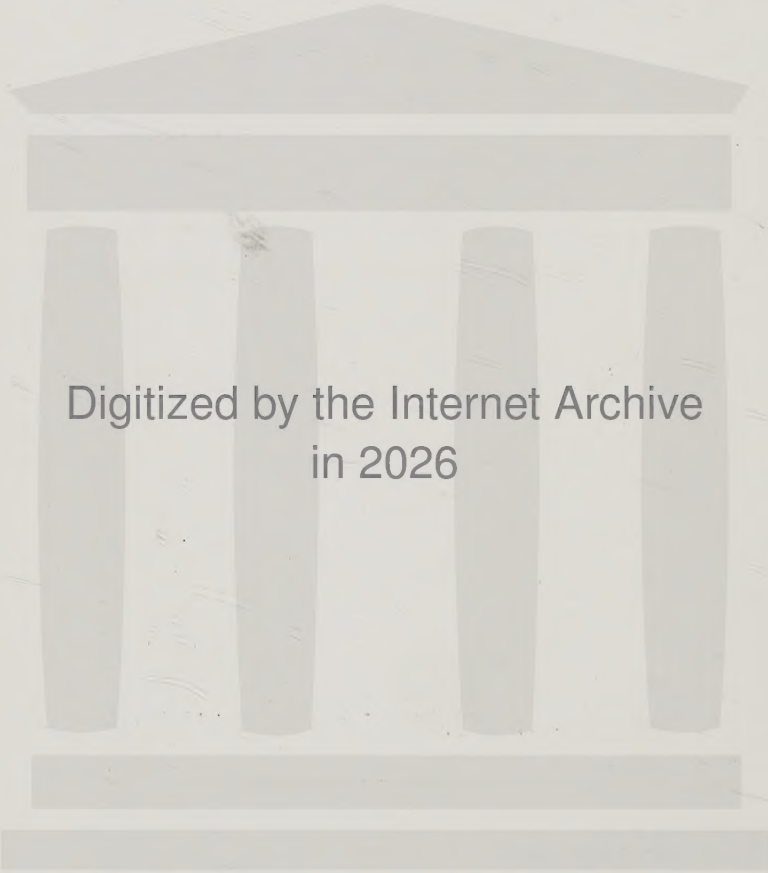
1957

L'ALDOSTÉRONE

ETUDE CLINIQUE

ET CONSIDÉRATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M O R E A U



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Doyen Honoraire : M. BAUDOUIN

=====

Professeurs Honoraires : MM. BAUDOUIN, BENARD(H)

BROCQ (P), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R)
 DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE(G)
 LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION,
 MATHIEU, MOSQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E), RICHET (Ch), SANNIE,
 SEZARY, TANON, VELTER.

Doyen : Léon BINET

Membre de l'Institut

Assesseur : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

Anatomie

Anatomie Pathologique

Bactériologie

Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports

Biologie Médicale

Cancérologie médicale et Sociale

Chimie Médicale

Cliniques Chirurgicales

Hotél-Dieu

Beaujon

Salpêtrière

Cochin

Clinique Chirurgicale réparatrice et Horto.

Clinique de Cardiologie

Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire de

Clinique de Chirurgie Infantile et d'Ortho.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire

Clinique de la tuberculose

Clinique de neuro-chirurgie

Clinique de puériculture

Clinique des maladies cutanées et syphil.

Clinique des maladies du sang

Clinique des maladies du système nerveux

Clinique des maladies des enfants

Clinique des maladies infectieuses

Clinique des maladies mentales et encéphale

Clinique gynécologique

Cliniques Médicales

Hotel-Dieu

Bichat

Cochin

Broussais

Clinique médicale d'hydro-climato. thérap.

Clinique médicale propédeutique PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)

Clinique médico-sociale du diabète sucré BOULIN (R.)

et des maladies de la nutrition

CORDIER (G.)

DELARUE (A.)

FASQUELLE (R.)

CHAILLEY-BERT (P)

FAUVERT (R.)

JEAN-BERNARD

JAYLE (M.F.)

MENECAUX

SICARD (A)

MOULONGUET (P.)

QUENU (J.)

MERLE D' AUBIGNE(R.)

MOUQUIN (M.)

GAUDART D'ALLAINES

FEVRE (M.)

Monod (R.)

BERNARD (E.)

PETIT DUTAILLIS (D.)

LELONG (M.)

DEGOS (R.)

CHEVALLIER (P)

ALAJOUANINE (T.)

CATHALA

MOLLARET (P.)

DELAY (J.)

FUNCK-BRENTANO (P.)

BARIETY (M.)

JUSTIN-BESANCON

MOREAU (R.)

DE GENNES (L.)

DEBRAY

VALLERY-RADOT (L.)

BOULIN (R.)

Cliniques obstétricales	{ Tarnier Baudelocque Port-Royal	LANTUEJOUL (P.) LACOMME (M.) VARANGOT
Clinique ophtalmologique		RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique problèmes aliment.		HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHATME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et chirurgie		SOULIE
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance		TURPIN
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		N...
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		DECOURT
Pathologie et thérapeutique générale		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre pers.)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DEGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		N...

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie

{ DELMAS, A. pr. s. ch.
DEBEYRE, J.
OLIVIER
CABROL, C.

Anatomie pathologique

{ GAUTIER VILLARD, Mlle P.
BUSSEY, F. pr. s. ch.
GOUYCOU, Ch.

Bactériologie

{ NEVOT, A.
CHRISTOL, D.

Biochimie médicale

Dermato-Syphiligraphie

Biologie médicale

Embryologie

Histologie

Hydrologie

Hygiène

Maladies infectieuses

Médecine légale et travail

Neurochirurgie

Neurologie

Obstétrique

Ophtalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie

Parasitologie

Patologie chirurgicale

ETTORI, J. pr. s; ch.

N...

N...

DUPERRAT, F.

BOURLIERE, F.

TUCHMANN

N...

N...

N...

CORNET

BOYER, J. pr. s. ch.

DEPARIS, M. pr. s. ch.

BASTIN

DEROBERT, L. pr. s. ch.

GAULTIER, M.

HADENGUE, A.

ALBAHARY

DAVID, M.

LHERMITTE

GRASSET, J.

LEPAGE, F.

MERGER, R.

MORIN, P.

RAVINA, J.

ROBEY, M.

LE LORIER

DESIGNES, P.

BREGEAT

JUDET, R.

AUBRY, M.

MADURO, R.

CHABAUD, A.

N...

ABOULKER, P.

BAUMANN, J.

GOSSET, J.

LAURENCE, G.

LORTAT JACOB, J.

OLIVIER, Cl.

POILLEUX, F.

VERNE, J.M.

DUBOST

MATHEY

FLABEAU

CAUCHOIS

FAUREL

Pathologie expérimentale

(BARCAT
) GERMAIN
) THOMERET
) LOEPER
) MAURICE

Pathologie médicale

) BOUDIN, G.
) CASTAIGNE, P.
) CONTE, M.
) DOMART, A.
) LAMOTTE, M.
) LAROCHE, Cl.
) MILLIEZ, P.
) PEQUIGNOT, H.
) PERRAULT, M.
) RAMBERT, P.
) THIEFFRY, St.
) TURIAF, J.
) BRICAIRE
) ROYER
) BRISSAUD
) DEROT
) BOUVIER
) MACREZ
) WOLFROMM

Pédiatrie

(JOSEPH, R.
) MOZZICONACCI, P.
) POLONOVSKY

Pharmacologie

) CHEYMOL, J. pr. s. ch.
) LEVY, Mlle J. pr. s. ch.

Physiologie

(BARJETON, J. pr. s. ch.
) PARROT, J. pr. s; ch.
) DEJOURS, P.

Physique médicale

) DJOURNO, A. pr. s. ch.
) GOUGEROT, L.

Pneumo-Phtisiologie

KREIS, B.

Psychiatrie

PICHOT

Psychiatrie infantile

MICHAUX, Z.

Rhumatologie

DELBARRE

Stomatologie

CHAPUT, Mme A.

Thérapeutique

CERNEA, P.

UROLOGIE

CHASSAGNE

KUSS, R.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale

AMELINE, A.
HUGUIER, J.
LEGER, L.
PADOVANI, P.
ROUX, M.
RUDLER, J.C.

Clinique médicale

BROUET, G.
N...
DREYFUS, Gilbert
HAGUENAU, M. pr. s. Ch.
KOURILSKY, R.
MARCHAL, G.

Clinique obstétricale

ECALLE, G.
MAYER, M.

Clinique ophtalmologique

OFFRET, G.

Clinique urologique

COUVELAIRE, R.

=====

Secrétaire général de la Faculté.... M. MOREL, J.
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL, G.

Conservateur, chargé de la direction M. le Dr. HAHN, A.
Conservateur Mlle GOICHON
Bibliothécaire Mlles DUMAITRE, P.
LAURENT, H. LE NOIR, G. QUIEVREUX, E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'
entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE,

A MA FEMME,

MONSIEUR LE PROFESSEUR M O R E A U

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de PARIS,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre.

Qui nous fait l'honneur de
présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALBEAUX-FERNET

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous confier
L' sujet de cette thèse et nous
aider de ses conseils.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

E x t e r n a t :

Monsieur le Docteur THALHEIMER

Monsieur le Docteur POLLET

Monsieur le Professeur Agrégé GAULTIER

Monsieur le Professeur COSTE

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur MOUQUIN.

I n t e r n a t :

Monsieur le Professeur VARANGOT

Monsieur le Docteur SEGUY

Monsieur le Professeur Agrégé GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Docteur SIGUIER

Monsieur le Docteur MORIN

Monsieur le Professeur Agrégé DEROT

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur CATHALA.

L'ALDOSTERONE, nouvelle venue dans l'éventail des hormones cortico surrénales, semble jouer un rôle capital dans l'équilibre électrolytique de l'organisme.

De découverte récente (1952), elle fut surtout étudiée par les Ecoles Américaine, Anglaise et Suisse.

Bien des inconnues demeurent encore, tant sur sa sécrétion que sur sa régulation. Cependant, progressivement, sa physiologie se précise.

Nous avons pu, dans le service du Docteur ALBEAUX-FERNET à l'hôpital LAENNEC, étudier toute une série de malades au point de vue aldostérone grâce à des dosages faits par le Dr J.D. ROMANI suivant une technique qu'il a mise au point.

Nous voudrions dans le présent ouvrage, donner les résultats de ces dosages et en tirer quelques conclusions qui, il faut bien le dire, ne sont actuellement que des hypothèses.

Nous diviserons cette thèse en trois parties :

- Dans la première, nous résumerons nos connaissances actuellement sur la chimie, les effets et la régulation de l'hormone.
- Dans la deuxième, nous donnerons les résultats de nos dosages
- Enfin, dans la troisième, nous essayerons de préciser le rôle de l'aldostérone dans l'équilibre électrolytique de l'organisme, et de comprendre le mécanisme des hyperaldosteronismes secondaires.

Nous remercierons tout spécialement Monsieur le Dr J.D. ROMANI , chef du Laboratoire d'Endocrinologie de l'Hôpital LAENNEC, qui a pratiqué tous les dosages que nous publions ici, et a bien voulu nous aider de ses conseils.

Nous tenons également à exprimer toute notre reconnaissance à Mademoiselle BESSARD dont la compétence et le dévouement ont grandement facilité notre tâche.



GENERALITES

Découverte de l'aldostérone

Chimie de l'aldostérone

- Formule chimique
- Biosynthèse
- Production
- Métabolisme intermédiaire et élimination
- Dosage de l'aldostérone urinaire

Effets physiologiques

- Propriétés minéralocorticoïdes
- Propriétés glucocorticoïdes
- Action proinflammatoire

Régulation de la sécrétion

- Indépendance relative vis-à-vis de l'hypophyse
- Dépendance avec le Taux du sodium sanguin
le Volume des liquides extra-cellu-
laires

EN CLINIQUE

Taux normal de l'Aldostéronurie

Les Hyperaldostéronismes primaires

Les hyperaldostéronismes secondaires

- physiologiques : régime de restriction sodique
grossesse
- pathologique : affections hépatiques
affections rénales
affections cardio-vasculaires

Les Hypoaldostéronismes

- maladie d'Addison
- panhypopituitarisme

ALDOSTERONE et EQUILIBRE ELECTROLYTIQUE de l'ORGANISME

L'équilibre électrolytique du sujet normal

Les problèmes soulevés par les oedèmes

GÉNÉRALITÉS

DÉCOUVERTE DE L'ALDOSTÉRONE

I.- Déjà en 1935 WINTERSTEINER et REICHSTEIN admettaient la présence, à côté de corticoïdes bien identifiés, d'une fraction possédant une activité minéralotrope plus élevée que celle de tous les composés connus jusqu'alors.

Il était en effet impossible de rattacher à DOCA, existant en quantité infime tant dans le tissu glandulaire que dans le sang, l'influence du cortex surrénal sur l'équilibre électrolytique.

Mais les notions sur les propriétés et surtout la nature chimique de cette fraction étudiée par KENDALL sous le nom de " portion amorphe ", et par TATCHER et HARTMAN sous le nom de " fraction de rétention sodique ", restaient extrêmement confuses

II.- Et il faut attendre 1952 pour que nos connaissances se précisent.

C'est en effet en 1952 que TAIT, SIMPSON et GRUNDY / 114 / parvinrent à isoler une fraction concentrée de corticoïdes entraînant une forte rétention de sodium à partir du cortex surrénal du boeuf et du sang de la veine surrénale du chien.

Ces mêmes auteurs réussirent bientôt à la caractériser par chromatographie sur papier.

III.- En 1953, l'hormone fut obtenue à l'état cristallisé (WETTSTEIN, REICHSTEIN et von EUW).

En 1954, ces mêmes auteurs en établirent la formule chimique / 103 et 104 /

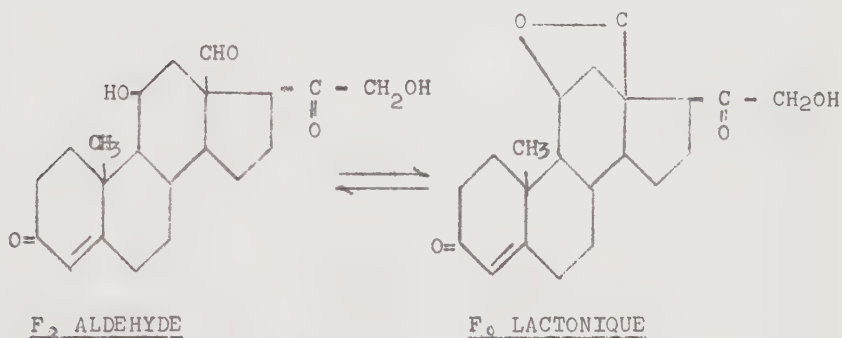
Enfin, dernière étape, en Juillet 1955 WETTSTEIN et coll purent la synthétiser / 129 /.

L'hormone fut appelée successivement Electrocortine , puis Aldostérone.

CHIMIE DE L'ALDOSTÉRONÉ

I.- FORMULE CHIMIQUE

Il s'agit d'une 11 β -oxy - 18 - oxe - cortexone de formule brute $C_{21} H_{28} O_5$ et de formule développée :



Quelques points la caractérisent :

- 1.- C'est un 11 oxy-stéroïde, ruinant à jamais la notion que les 11 oxystéroïdes ont une activité essentiellement glucocorticoïde
- 2.- elle comporte une $\Delta^4 - 3$ Cétone, comme tous les stéroïdes actifs.
- 3.- elle ne possède pas d'hydroxyle en C 17 : ce n'est pas un 17 hydroxystéroïde, elle donc " Porter et Silber négative"
- 4.- elle possède une fonction aldéhyde en C 18. Cette fonction aldéhydique est capable de former avec l'hydroxyle en C11 un pont lactonique (il semble que l'aldostérone se présente sous ces deux formes, aldéhydique et lactonique)
- 5.- elle possède une chaîne latérale 17 α cétoïque qui réduit les sels de tétrazolium

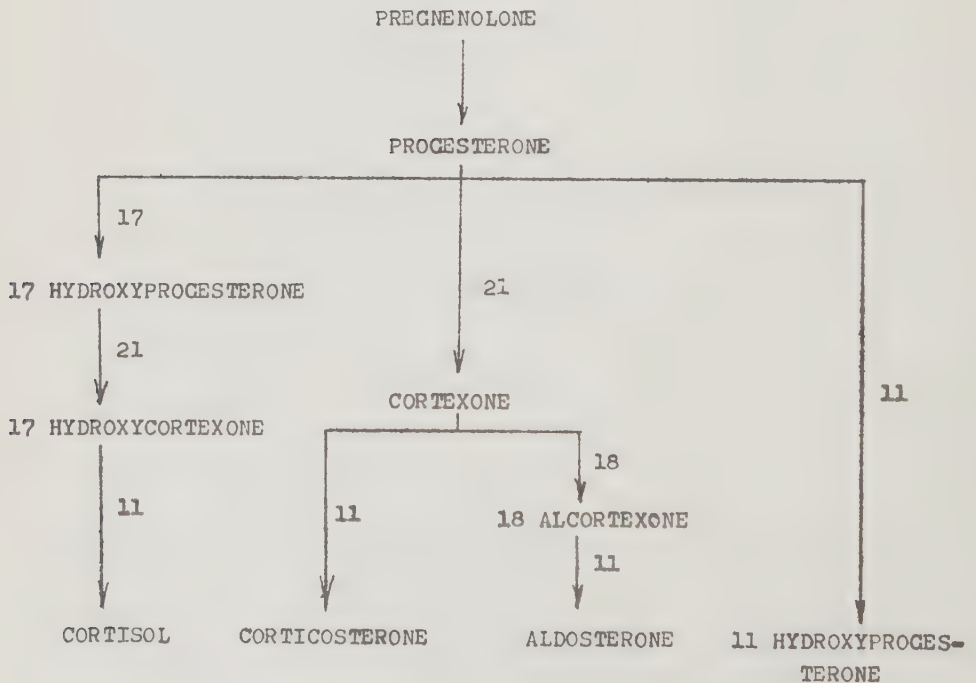
II. - BIOSYNTHESE

Le mécanisme exact de la biosynthèse de l'aldostérone reste encore mal élucidé.

Cependant, il semble que le précurseur immédiat de l'hormone soit la cortexone qui, par oxygénation en C 18 donne le 18 Al Cortexone, qui elle-même se transforme en Aldostérone par 11 β hydroxylation (KAHNT, NEHER, et WETTSTEIN (51).)

La cortexone donne également par 11 β hydroxylation la corticostérone et dériverait elle-même de la progestérone par 21 β hydroxylation.

Ci-joint un schéma général de la synthèse des corticoïdes tiré de " l'Aldostérone, étude biologique et chimique " (J.D. ROMANI - Année endocrinologique 1957)



III. - P R O D U C T I O N

Nous ne connaissons pas encore le chiffre exact de la sécrétion journalière de l'aldostérone. Cependant, nous savons que sa production est faible, bien inférieure à celle des autres corticoïdes.

Ainsi :

- 1.- dans le sang périphérique son taux a été estimé : chez la vache à 2, à 5 μg par litre par NEHER et WETTSTEIN, et chez l'homme à 0,4 - 1/litre par SIMPSON et TAIT (103)
(chiffre 35 fois inférieur au taux de cortisol)

A signaler :

- que le sang de la veine surrénale du chien apparaît beaucoup plus riche : 25 à 50 μg (FARREL et RICHARD /34/)
- qu'à ce taux , l'aldostérone ne possède que des effets minéralotropes.

- 2.- la perfusion de la surrénale du chien aboutit à la production de 5 μg /h. d'aldostérone contre 3.000 μg pour le cortisol et 870 μg pour la corticostérone (SIMPSON - TAIT - BUSCH 101)

Très récemment, la sécrétion d'Aldostérone chez l'homme a été estimée, sans preuve formelle, à environ 0,1 - 0,2 mg par jour (contre 25 mgd'Hydrocortisone et 3 à 5 μg de corticostérone)

Le siège de la sécrétion de l'aldostérone a été localisé au niveau de la glomérulée du cortex surrénal (GREEP et DEANE 41 - ROMANI - 90)

D'ailleurs, l'étude des tumeurs surrénales qui sont à l'origine des hyperaldostéronismes primaires révèlent que l'hyperplasie porte essentiellement sur la zone glomérulée (tels les cas de VAN BUCHEM - DOO RENBOS - ELINGS / 116/ et de MADER et ISERI / 74/).

Enfin, VENNING et GIROUD ont montré que l'ablation chez le rat de la seule zone glomérulée au cortex surrénal, annule la sécrétion d'aldostérone.

IV. - METABOLISME INTERMEDIAIRE et ELIMINATION

Rien de bien précis également sur ce chapitre.

Il semble cependant :

- 1.- que l'aldostérone soit détruite essentiellement par le foie et plus accessoirement par le rein. Ainsi, l'incubation de l'aldostérone avec une tranche de foie entraîne l'inactivation biologique de l'hormone. (CHART - GORDON - HELMER-LESHER /12/).

L'inactivation pourrait se faire au point de vue biochimique par la saturation du noyau A de la molécule.

- 2.- que l'aldostérone soit éliminée sous deux formes par le rein :

- forme active : la seule dosée actuellement
- forme inactivée, dont la présence dans l'urine n'a pas encore été démontrée avec certitude.

de plus, l'aldostérone active paraît être éliminée dans les urines sous forme libre et sous forme combinée. Ainsi, l'hydrolyse acide augmente considérablement l'effet de " rétention sodique " des extraits urinaires.

Nous ne ferons que donner les références sur les innombrables travaux faits sur le métabolisme de l'aldostérone /66 / /68 /
/60 / /4 / 83 / /40 / /125 / /94 / /78 /

Un dernier problème se pose : la quantité d'aldostérone urinaire est-elle un reflet fidèle du taux sanguin de l'hormone ? ou bien faut-il faire jouer un rôle capital au barrage rénal et à la destruction hépatique ?

BARTTER et coll / 6 / affirment dans un travail récent qu'il existe un rapport constant entre le chiffre de l'aldostéronurie et celui de l'aldostéronémie

V. - DOSAGE de l'ALDOSTERONE URINAIRE

Les techniques de dosage comprennent successivement :

- 1.- une hydrolyse qui peut être acide
enzymatique
- 2.- un ou plusieurs fractionnements chromatographiques qui
aboutissent à l'isolement de l'hormone.
- 3.- un dosage proprement dit qui peut être biologique ou
chimique.

A.- LES DOSAGES BIOLOGIQUES ont été tout d'abord mis au point

Ils demeurent le " pouvoir de rétention sodique " de
l'extrait. En pratique, on compare l'activité de l'extrait sur
la rétention du sodium et l'excrétion du potassium chez des
rats surrénalectomisés, avec celle de doses étalonnées de
DOCA /114/ (l'abaissement des rapports $\frac{Na}{K} \frac{24}{42}$ est propor-
tionnel au logarithme de la quantité de DOCA injectée).

B.- LES METHODES PHYSICO-CHIMIQUES sont plus récentes.

Elles sont de deux types :

- 1.- les unes comprennent deux chromatographies : la
première dans le système chloroforme - formamide,
la deuxième dans le système C de BUSH (NEHER et
WETTSTEIN)
- 2.- la méthode employée pour cette étude, et mise au
point par J.D. ROMANI / 93 / / 94 / au labora-
toire d'Endocrinologie de l'hôpital LAENNEC (ser-
vice du Dr ALBEAUX-FERNET), comporte une seule
détermination chromatographique, et l'estimation
par différence au niveau de la zone cortisone du
chromatogramme, de la quantité d'aldostérone.

Ainsi, la méthode comprend successivement :

- a.- une hydrolyse acide
- b.- une extraction chloroformique

b.- une chromatographie sur florisil en ne conservant que la seule fraction contenant les corticoïdes α cétoliques (on élimine ainsi les 17 cétostéroïdes)

d.- une chromatographie sur papier dans le système toluène - propylène - glycol.

e.- après désiccation, on repère par rapport à une bande étalon la zone de migration de la cortisone, et on élue chaque fraction transversale de cette zone.

On détermine sur chaque éluat les α cétoles totaux par le bleu de tétrazolium et les 17 hydroxy α cétoles par la réaction de PORTER et SILBER

Dans ces conditions, le taux de l'aldostérone est égal au chiffre des α cétoles totaux moins le chiffre des 17 hydroxycétoles.

Nous renvoyons pour la technique exacte du dosage à l'article de J.D. ROMANI, dans l'Année Endocrinologique 1957 (Techniques récentes pour le dosage des corticoïdes dans les urines.)

EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Comme la plupart des corticoïdes, l'aldostérone possède à des degrés divers, les deux types essentiels d'activité de la surrénale.

- Propriétés minéralo-corticoïdes
- Propriétés gluco-corticoïdes

I. PROPRIETES MINERALO-CORTICOIDES :

- elles sont considérables, et associent :

1.- rétention urinaire du sodium

L'aldostérone serait 25 fois plus active que la cortexone ou DOCA (DESAULLES /24/ - HOBSON /49/ SWINGLE /112/).

2.- excrétion urinaire du potassium.

L'aldostérone se révèle 5 fois plus active que la DOCA (DESAULLES GAUNT /37/)

Pour le test de SIMPSON et TAIT (rapport $\frac{Na}{K}$)
l'aldostérone s'avère : 120 fois plus active que la DOCA (SIMPSON et TAIT)
(MATTOX. MASSON - et ALBERT / 77/).

On voit que le chiffre trouvé est voisin du chiffre théorique de 125 qui résulte de la multiplication des résultats de DESAULLES (JACOB et RISSI /48/)

Tels sont les résultats obtenus pour l'excrétion urinaire des électrolytes, au niveau de l'excrétion salivaire l'effet est comparable : on note en effet une grosse baisse du rapport $\frac{Na}{K}$ (SIMPSON et TAIT - KECWICK et PAWAN /52/).

- Par contre, l'aldostérone ne détermine aucune rétention hydrique.

Là, ses propriétés s'opposent nettement à celles de la cortexone (DESAULLES - SCHULER et MEIER / 24 /) - (GROSS et GYSEL / 43 /)

Cette constatation est à rapprocher du fait que l'injection d'aldostérone n'a jamais entraîné d'H.T.A. ni d'oedème, tant chez l'animal que chez l'homme.

- L'aldostérone agit essentiellement sur le rein. Elle augmente la réabsorption tubulaire de Na, sans altérer ni la filtration glomérulaire, ni la diurèse (SALA et LUETSCHER / 98 /)

II.- PROPRIETES GLUCO-CORTICOÏDES

Elles sont incontestables, mais peu marquées, très inférieures à celles des 17 hydroxycorticoïdes.

A ce point de vue, l'aldostérone se situe entre la cortisone et l'hydrocortisone d'une part, très actives, et la cortexone dont l'activité glucocorticoïde est presque nulle.

a.- sur le métabolisme des glucides, l'effet est peu important. (GRIBOFF et Coll. / 42 / , WARD, PLIEY et SLOCUMB et coll / 130 /).

en particulier sur le test du glycogène hépatique de la souris surrénalectomisée, l'aldostérone est trois fois moins active que la cortisone (GAUNT et Coll. / 36 /) et 30 fois plus active que la cortexone (SCHULER, DESAULES et MEIER / 99 /)

b.- sur la chute du nombre des éosinophiles sanguins l'aldostérone est 3 fois moins active que la cortisone (la cortexone est sans effet) - (GAUNT et Coll. / 36 /) - / 24 / / 42 / / 87 /

c.- sur le blocage de l'ACTH

l'aldostérone est 3 fois moins active que la cortisone (GAUNT / 36 /)

ainsi, chez deux sujets sains, qui avaient reçu respectivement 2.100 et 1.300 μ g d'aldostérone en 3 jours, MACH / 73 / n'a pas observé de modification dans l'excrétion des corticoïdes.

En somme : activité cortisone - like certaine, mais minime.

Et l'on conçoit que MACH, chez ses addisonniens traités par l'aldosterone ait noté, à côté d'une remontée nette de la flèche d'hyperglycémie, l'absence d'action sur l'éosinophilie sanguine.

Cette remarque apparaît fort logique si l'on songe que l'aldosterone est 3 fois moins active que la cortisone, et que les doses nécessaires à l'équilibration de ces malades sont bien inférieures pour l'aldosterone que pour la cortisone (100 à 300 μ g au lieu de 20 à 30 mgr.)

III. - PAR AUTREURS, SIGNALONS :

- a.- une nette action pro-inflammatoire, ce qui apparente l'aldosterone à la cortexone, et l'oppose aux glucocorticoïdes (type cortisol).

(DESAULLES, SCHULER et MEIER / 25 /) (ROMANI / 91-92 /)

A la dose de 50 μ g elle augmente la croissance du granulome du rat.

Son action pro-inflammatoire est chez le rat dans l'ensemble 20 fois supérieure à celle de la cortexone (ROMANI)

- b.- action anti-M. S. H.

Ceci n'est qu'une hypothèse. Il semble que l'aldosterone bloque électivement la " mélanophorin - stimulating - hormone ". Ce qui expliquerait que la mélanodermie des addisonniens s'efface en quelques jours sous l'influence d'un traitement par l'aldosterone (cas de MACH / 73 /)

EN CONCLUSION :

- 1.- l'aldosterone possède aux doses où elle se trouve dans les humeurs, une action minéralotrope l'emportant de beaucoup sur son activité glucocorticoïde.
- 2.- elle semble ainsi être l'hormone de l'homéostasie électrolytique.

Son rôle apparaît considérable. Ainsi chez le rat surrénalectomisé, elle maintient l'équilibre électrolytique (et l'on sait que la fuite d'eau et de sel est chez l'animal surrénalectomisé, du moins dans l'immédiat, le trouble essentiel), à des doses bien inférieures à celle de DOCA et de Cortisone.

Sur le test de survie de l'animal surrénalectomisé, l'aldosterone apparaît :

25 fois plus active que la cortexone

500 fois plus active que la cortisone ou l'hydro-cortisone
(GROSS et GYSEL /43 - SWINGLE et Coll. /113/)

Le chien surrénalectomisé est maintenu en survie par 1,5 à 3 μ g d'aldosterone par Kg de poids et par jour.

La dose utile chez le sujet addisonnien semble du même ordre de grandeur.

RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE L'ALDOSTÉRONE

Il s'agit d'un problème du plus haut intérêt, car de lui découle la compréhension

- de l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme
- du mécanisme des hyperaldosteronismes secondaires.

Il comporte encore de multiples inconnues

I.-- La SECRETION de l'ALDOSTERONE SEMBLE PRESQUE

INDEPENDANTE de l'HYPOPHYSE :

De multiples preuves de cette autonomie relative ont été données. Signalons que :

- l'hypophysectomie ne réduit que de 50 % la sécrétion de l'aldostérone (FARREL et Coll. ./32/ /33/).
- chez le chien hypophysectomisé, l'injection d'ACTH ne modifie que peu l'aldostéronurie, alors qu'elle augmente considérablement la sécrétion des autres corticoïdes .43
- sur la surrénale isolée, l'adjonction d'A.C.T.H. au liquide de perfusion n'entraîne qu'une minime augmentation de la sécrétion d'aldostérone (ROSENFELD et Coll./96 - 97/).
- chez l'homme, l'injection d'A.C.T.H. n'entraîne qu'un léger accroissement du taux de l'aldostéronurie (VENNING, DYRENFURTH, BECK -/121/)
- enfin, nous verrons que chez le sujet atteint de maladie de SHEEHAN, un régime désodé est capable d'augmenter dans des proportions considérables l'excrétion de l'hormone.

En résumé, l'action de l'hypophyse est certaine, mais réduite. L'essentiel n'est pas là;

On peut d'ailleurs se demander si l'action de l'A.C.T.H. est :

- directe (ROSENFELD et Coll. /96-97/))
- ou indirecte, se faisant par l'intermédiaire des liquides extra-cellulaires (MULLER, RIONDEL et MACH -/82/))

Tout récemment, MACH s'est demandé si ce n'était pas par l'intermédiaire du Cortisol qu'agirait l'A.C.T.H. Celui-ci en effet, en modifiant la concentration cellulaire en Na et en K, pourrait, directement au niveau de la surrénale, déclencher la sécrétion d'Aldosterone.

Enfin FARREL et Coll. /31/ - VENNING, DYRENFURTH et BECK /121/ ont montré que la sécrétion de l'aldostérone n'était pas modifiée par la prise de cortisone, d'hydrocortisone, et de prednisone.

II.- Le VRAI MECANISME REGULATEUR SEMBLE DOUBLE :

Deux facteurs ont en effet une action prépondérante

- le taux du sodium plasmatique
- le volume des liquides extra-cellulaires.

a.- d'innombrables travaux ont tout d'abord mis l'accent sur la relation existant entre LE TAUX DE SODIUM PLASMATIQUE et la sécrétion de l'aldostetone (AXELRAD et LUETSCHER /4 / /61 /) (MULLER, RIONDEL et MACH /82/) (JOHNSON, LIEBERMAN et MULROW /50 /) - (MACH et Coll. /29/)

" toute diminution du sodium plasmatique entraîne une augmentation d'aldosteronurie ".

Ainsi par exemple :

- la réduction du sodium alimentaire déclenche chez le sujet normal une réponse immédiate. Il en est de même d'une sudation intense ou de la prise d'un diurétique salin
- la surrénale isolée réagit très bien à une baisse sodique dans le liquide de perfusion.

b.- pour quelques auteurs, le TAUX DE LA KALIEMIE jouerait également un rôle : " toute augmentation du K. plasmatique déclencherait la sécrétion d'aldostérone, et inversement." (LIDDLE, BARTTER, DUNCAN et Coll. /55/) - LARAGH et STOERK /53 /).

Dans un travail plus récent, BARTTER /6 / met en doute cette régulation.

Il montre en effet par une série d'artifices expérimentaux que le taux de l'aldostéronurie est indépendant :

- du chiffre de la kaliémie
- du rapport Na/K
- de la quantité totale du K contenu dans l'organisme.

c.- LES VARIATIONS DES LIQUIDES EXTRA-CELLULAIRES apparaissent comme un élément fondamental de la régulation.

" Tout accroissement du volume des liquides Extra-cellulaires bloque la sécrétion de l'aldostérone. Toute diminution l'augmente. "

Et ceci indépendamment de P.O. (1) et de la natrémie.

C'est la conclusion qui découle des expériences pratiquées par WOLFF / 132 / et par BARTTER / 6 /.

BARTTER et Coll. montrent en effet, en faisant varier indépendamment natrémie et hydratation, que :

- 1°.- la réduction du volume des L.E.C. avec hypernatrémie entraîne un hyperaldostéronisme
- 2°.- l'augmentation du volume des L.E.C. avec hyponatrémie bloque la sécrétion de l'hormone.

Ils démontrent également que la sécrétion est indépendante de l'hydratation intra-cellulaire.

Remarquons cependant que BARTTER dans ses expériences place ses patients dans des conditions tout à fait anormales (régime désodé sévère, perfusion de solution salée hypertonique, injection de pitrésie) et que ses conclusions ne sont peut-être pas transposables à la physiologie normale.

Reste à savoir comment les variations du volume des liquides E.C. peuvent agir sur la surrénale. Il nous est actuellement impossible de répondre à cette question. On invoque la présence de VOLUME-récepteurs, mais leur existence n'a jamais été prouvée jusqu'ici.

(1) P.O. = Pression osmotique - LEC = liquides extra-cellulaires

EN CONCLUSION :

La sécrétion de l'aldostérone apparaît sous la dépendance de deux facteurs essentiels :

- chiffre de la natriémie
- volume des L.E.C.

Il est à remarquer d'ailleurs que ces deux éléments varient souvent dans le même sens.

EN CLINIQUE

TAUX NORMAL DE L'ALDOSTÉRONURIE

Le taux normal quotidien d'aldosterone trouvé dans les urines de sujets sains, soumis à un régime moyennement salé, est variable selon les méthodes.

I.- DOSAGES BIOLOGIQUES

Les chiffres publiés ont d'abord été bas :

0,3 μ g pour COPE et LLAURADO / 18 /

0,5 μ g pour AXELRAD et Coll. / 2 /

1,5 à 2 μ g pour CHART et SHIPPLEY / 13 /

1,6 à 3 μ g pour LUETSCHER / 6 /

La faiblesse de ces taux s'explique sans doute par la mauvaise qualité des premières hydrolyses et des premiers chromatographies (Il est probable que la fraction isolée ne contenait pas que de l'aldostérone, mais renfermait des corps à activité inverse.)

Aussi, plus récemment, VENNING et Coll. (122) après hydrolyse acide, et fractionnement chromatographique plus poussé, ont-ils trouvé des chiffres nettement plus élevés :

3,2 μ g chez l'homme $\pm$ 1,6 par jour

3,6 μ g chez la femme $\pm$ 1,4 par jour.

II.- METHODES PHYSICO-CHIMIQUES

Par une technique comprenant deux chromatographies, NEHER et WETTSTEIN /84/ ont trouvé une aldosteronurie comprise entre 4 et 14 μg par jour.

JAYLE, BAULIEU et de VIGAN /7/, par une méthode comprenant également deux fractionnements chromatographiques donnent des chiffres comparables : 1 à 10 μg

Par la méthode de J.D. ROMANI, utilisée dans cette étude, nous avons décelé un taux moyen de 6,9 μg avec des extrêmes allant de 3,6 à 9 μg (cf tableau).

Les chiffres situés en dessous de 1 μg peuvent être, pour cette méthode, considérés comme nettement en dessous de la normale.

On peut dire dans l'ensemble que les chiffres trouvés par les mesures physico-chimiques sont le double de ceux obtenus par l'estimation biologique.

PS : tous les chiffres d'aldosteronurie rapportés ici correspondent aux urines de 24 h.

SEXE	AGE	DIURESE	ALDOSTERONURIE PAR 24 h
F	57 ans	850 cc	4,4 μg
F	50 "	650 cc	4,6 μg
H	47 "	1.450 cc	8,4 μg
F	27 "	1.240 cc	4,5 μg
H	34 "	1.475 cc	8,9 μg
F	22 "	950 cc	8,4 μg
H	30 "	840 cc	9 μg
H	37 "	950 cc	8,5 μg
F	50 "	650 cc	3,6 μg
F	67 "	750 cc	7,5 μg
F	37 "	720 cc	6 μg
F	50 "	850 cc	7,5 μg

CHEZ L'ENFANT :

AXELRAD et Coll. / 2 / , LUETSCHER et JOHNSON ' 66 - 67 ' ont trouvé des taux extrêmement bas d'aldostéronurie par dosage biologique.

Nous avons calculé l'aldostéronurie de quelques enfants d'âge différent par notre méthode et avons décelé des chiffres comparables à ceux de l'adulte.

3 ans	7,5	μ B	par 24 h.
5 ans	7,5	μ B	" "
8 ans	4,8	μ B	" "
10 ans	9,6	μ B	" "

LES HYPERALDOSTÉRONISMES PRIMAIRES

Deux types d'hyperaldostéronisme doivent être distingués en clinique (16).

- 1°.- les hyperaldostéronismes primaires relevant d'une atteinte directe de la surrénale
- 2°.- les hyperaldostéronismes secondaires, au cours desquels la réponse glandulaire n'est que seconde, réaction à une affection extra-surrénale perturbant l'équilibre électrolytique.

Les hyperaldostéronismes proprement dits peuvent être scindés en deux catégories :

- purs : sans hyperproduction d'autres corticoïdes.
Ils sont ou non associés à des oedèmes
- mixtes : avec hyperproduction d'autres corticoïdes.

A.- HYPERALDOSTÉRONISMES PRIMAIRES PURS SANS OEDEME

Ce syndrome fut isolé en 1955 par CONN /15 / /17 /. Depuis lors, les cas se sont multipliés. Signalons les observations de MADER et ISERI / 74 / et celle de FOYE et FEICHTMEIR / 35 /

Il est caractérisé : au point de vue clinique par :

- des accès périodiques de myasthénie . . .
- des crises de tétanie avec signe de CHVOSTECK et de TROUSSEAU
- un syndrome polyuro-polydipsique
- une H.T.A. modérée

au point de vue biologique par :

- une hypernatrémie avec bilan sodé constamment positif
- une hypokaliémie importante, avec bilan potassique négatif (expliquant probablement les crises de myasthénie)
- une alcalose à laquelle on rattache la tétanie

- une aldostérone urinaire augmentée, sans élévation de l'excrétion des autres hormones surrénales (chiffre des 17 céto et des 17 hydroxycorticoïdes normaux.)

Par ailleurs, 1.- la biopsie musculaire révèle une baisse du potassium cellulaire et un accroissement du sodium (CONN / 16 /)

- 2.- l'épreuve de charge en potassium n'entraîne qu'une remontée minime de la kaliémie.

A ce syndrome, on doit rattacher certaines néphrites avec perte de potassium (potassium - losing - néphritis) - CONN / 17 /

Au point de vue étiologique, ces hyperaldostéronismes primaires répondent :

- soit à un adénome (2/3 des cas.) Ces adénomes se montrent d'une richesse remarquable en aldostérone
- soit à une simple hyperplasie / 116 /
- soit à une tumeur maligne
 - primitive
 - secondaire (cancer bronchique) / 109 /

Le traitement de ces états est chirurgical, et le pronostic dépend évidemment de la nature bénigne ou maligne de la lésion causale. En cas d'adénome, l'ablation de la tumeur entraîne une guérison avec rétablissement de l'équilibre hydrominéral. De plus, CONN / 15 / par injection de 1mg d'aldostérone par jour, après ablation de l'adénome, a obtenu une reprise de toutes les anomalies biologiques présentées par le malade avant l'intervention.

B.- HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE PUR AVEC OEDEME

La première observation fut rapportée en 1955 par MACH / 72 /

Au tableau précédent, s'associaient des oedèmes déclives lors de la prise de chlorure de sodium. Les oedèmes disparaissaient dès qu'on mettait le sujet au régime déchloruré. Le malade ne présentait aucun signe d'atteinte rénale ou hépatique.

A plusieurs reprises, le dosage de l'aldostérone urinaire montra un taux élevé (5 à 18 μg par une méthode donnant des chiffres normaux de l'ordre de 1 à 2 μg).

Pour DECOURT /21/ "le caractère primitif de l'hyperaldostéronurie dans ce cas paraît douteux, puisque l'excès d'aldostérone est un fait banal chez les oédémateux". Il fait remarquer que d'ailleurs CONN a classé cette observation dans le cadre des hyperaldostéronismes secondaires /16/.

C.- HYPERALDOSTERONES PRIMAIRES MIXTES

I.- Cas associant l'hyperproduction d'aldostérone et hyperproduction de corticoïdes métaboliques :

Ces cas sont marqués par une élimination accrue :

- d'aldostérone
- des 17 hydroxycorticoïdes (dérivés de la cortisone et de l'hydrocortisone.)

Le type en est l'observation de DECOURT /22/.

Il s'agissait d'une femme de 30 ans présentant des crises d'asthénie pseudo-paralytiques avec abolition des réflexes, et des troubles digestifs. On ne notait ni spasmophilie, ni oedème.

La kaliémie était basse, mais la natrémie sensiblement normale. Il n'existait pas d'alcalose.

Les dosages ont montré à diverses reprises :

- un taux abaissé de 17 cété (1 à 2 mg.)
- une augmentation des 17 hydroxycorticoïdes (3 à 6 fois supérieurs à la normale.)
- une hyperaldostéronurie comprise entre 10 et 20 μ g

A l'intervention, la surrénale est apparue macroscopiquement normale, mais à la coupe on remarquait une hyperplasie de la fasciculée.

II.- Cas associant hyperaldostéronisme - hyperproduction de corticoïdes métaboliques et hyperproduction de corticoïdes androgènes :

Ils entrent dans le cadre du " syndrome de CUSHING ",

Il semble en effet qu'il faille diviser, au point de vue aldostérone, le syndrome de CUSHING en 2 catégories.

a.- Syndromes de CUSHING sans déséquilibre électrolytique

- de beaucoup les plus fréquents.
- relevant surtout d'hyperplasies surrénales et d'adénomes surrénaux
- le taux de l'aldostéronurie y est normal
- comme références, signalons : les cas de CONN / 16 /, ceux de LUETCHER / 63 /, ceux de JAYLE / 7 / (aldostéronurie inférieure à 3 μ g dans un cas par hyperplasie surrénale, inférieure à 5 μ g dans un cas par adénome.)

Nous avons dosé l'aldostéronurie dans une observation personnelle : nous l'avons trouvée inférieure à 1 μ g

Il s'agissait d'un syndrome de CUSHING typique par hyperplasie surrénale.

Le début de l'affection remontait à 1943. Cette femme, âgée alors de 23 ans, voyait au cours d'une grossesse son poids augmenter de 35 Kg., en même temps que son abdomen, ses lombes, ses cuisses se striaient de vergetures rouges violacées. Elle accoucha d'un enfant mort-né.

De 1944 à 1950, les symptômes restaient stationnaires. Cependant, l'obésité prenait une topographie fascio-tronculaire très nette. La peau devenait sèche.

C'est en 1950 qu'apparaissaient :

- une hypertrichose qui se généralisait en quelques mois
- une hypertension artérielle
- des troubles menstruels.

En 1954, elle subit à l'Hôtel-Dieu une surrénalectomie gauche. La surrénale était hyperplasiée, mais non tumorale. A la suite de l'intervention, une nette amélioration se dessina. Elle ne dura que 6 mois.

Dès Janvier 1955 tous les symptômes reprenaient. L'hypertension s'aggravait entraînant une crise d'oedème aiguë pulmonaire. Les dosages biologiques confirmaient la persistance de l'hypersecrétion surrénale :

- 17 céto : 16 et 17 mg
- 17 OH : 12 mg
- hyperglycémie

La malade subit une surrénalectomie droite subtotala, en Février 1957. L'examen histologique de la pièce montra à nouveau une hyperplasie surrénale.

b.- Syndromes de CUSHING avec déséquilibre électrolytique

- plus rares : 20 % des cas environ / 103 /
- ils relèvent souvent d'une tumeur maligne
- ils sont caractérisés par l'association au tableau de la maladie de CUSHING
 - d'une hypertension artérielle importante et précoce
 - d'œdèmes non déclives, sans I.C.
 - d'une polyurie
 - d'une hypernatrémie avec hypokaliémie et alcalose

- ces cas répondraient :

- soit à une très importante sécrétion en glucocorticoïdes qui pourrait entraîner à elle seule de semblables modifications. / 103 /
- soit à une hyperaldostéronurie : nous ne possédons que peu d'observations pour étayer cette hypothèse. Il faut cependant citer :

les cas de VENNING / 113 / / 125 /
le cas de BROWNE / 10 /
le cas de MOOR / 79 /
les cas de GORNALL et WILLIAM / 39 /
le cas de NOWACZYNSKI et Coll. / 85 /
le cas de DORET / 27 /

On pourrait se demander en fait si l'insuffisance cardiaque qui complique souvent le syndrome de CUSHING, ne serait pas responsable directement de l'hyperaldostéronurie.

DORET insiste toutefois chez son malade, sur le caractère non déclive des œdèmes et sur leur apparition précoce (premier signe de la maladie dans son observation.)

III.- Cas associant hyperaldostéronisme et hyperproduction de corticoïdes androgènes :

Le virilisme surrénal aussi bien par tumeur maligne que par hyperplasie ne s'est jamais accompagné dans les cas étudiés d'hyperaldostéronurie (dosage de JAYLE / 7/)

Chez une femme présentant un virilisme familial, nous avons trouvé une hyperaldostéronurie modérée / 16 et 35 μ g /%. Il n'existait aucun signe, tant clinique que radiologique, de tumeur surrénale. La malade présentait des oedèmes importants lors de la prise de sodium et de l'absorption de Cortancyl. Nous ne pouvons tirer de conclusions valables de ce seul cas.

A TITRE DE CONCLUSION, nous voudrions insister sur le caractère dissocié des hyperfonctionnements surrénaux. Dans l'état actuel de la question, le mieux paraît être de parler d'hypercorticisme portant sur l'un ou l'autre des grands groupes d'hormones surrénales.

Ces hyperfonctionnements peuvent rester purs, atteignant seulement :

- les corticoïdes métaboliques
- les corticoïdes androgènes : tel le virilisme surrénal
- les corticoïdes minéraux : tel l'hyperaldostéronisme primaire

Dans d'autres cas, ils sont associés :

- corticoïdes métaboliques, + androgènes : telle la maladie de CUSHING
- corticoïdes métaboliques, + androgènes, + aldostérone : CUSHING avec déséquilibre électrolytique

La classification est fort complexe, d'autant :

- 1°.- que les hormones surrénales (hydrocortisone et aldostérone) possèdent en commun, quoiqu'à des degrés divers, fonction minérale et fonction métabolique
- 2°.- que la formation de métabolites anormaux peut remanier complètement le tableau tant clinique que biologique
- 3°.- que les dosages ne portent que sur les produits d'élimination urinaire des hormones, et que tant que nous ne connaissons pas avec exactitude leur métabolisme, nos notions resteront fragmentaires et sujettes à révision.

LES HYPERALDOSTÉRONISMES SECONDAIRES

Leur signification est tout autre que celle des hyperaldostéronismes primaires.

Il s'agit ici d'une réaction surrénale à des états très divers-physiologiques ou pathologiques - dont le point commun est de perturber l'équilibre électrolytique.

Le but de la réaction surrénale paraît être le maintien dans tous les cas de l'homéostasie des liquides extra-cellulaires en Na et en K.

On peut classer les hyperaldostéronismes de diverses façons.

CONN les divise en hyperaldostéronisme

- sans oedème
- avec oedème
- avec hyper production d'hydrocortisone

Nous préférons distinguer :

- les hyperaldostéronismes physiologiques

- régime de restriction sodique
- transpiration intense /29 / /110 /
- grossesse

- les hyperaldostéronismes pathologiques

- affections hépatiques : cirrhose
- affections rénales : néphrose et néphrite
- affections cardio-vasculaires :
 - insuffisance cardiaque
 - hypertension artérielle
- éclampsie
- choc, et en particulier choc opératoire
(LLaurado /57 / /58 /)
- stress (VENNING et DYRENFURTH /120/)

Nous allons reprendre certaines catégories en nous basant sur nos dosages personnels.

A.- REGIME de RESTRICTION SODIQUE

I.- CHEZ le SUJET NORMAL

De nombreux travaux ont signalé et étudié l'augmentation de l'aldostéronurie chez les sujets sains soumis à un régime de restriction sodique.

Signalons les expérimentations de :

- LUETSCHER, JOHNSON et AXELRAD / 4 / /61 / /67 /
- FALBRIARD, MULLER, NEHER, MACH /29 /
- JOHNSON, LIEBERMAN, et MULROW / 50 /
- BARTTER et Coll. / 6 /
- BECK et Coll. / 8 /

Nous avons soumis une femme à l'épreuve de restriction sodique, suivie à titre de contre-épreuve, d'un régime hypersalé.

Nous avons dosé l'aldostéronurie avant l'épreuve et pendant celle-ci.

Le régime de restriction comportait une dose journalière de sodium inférieure à 200 mgr.

Le régime hypersalé comprenait en plus d'une alimentation normale, l'absorption de 3 g de Cl Na en cachets.

Au cours de l'épreuve, avant et après celle-ci, nous avons dosé aussi souvent que nous le pouvions le sodium et chlore sanguins et urinaires.

Les doses de sodium et de potassium journalières doivent être entendues avec la plus extrême réserve. On connaît en effet la difficulté, dans l'état actuel de la médecine hospitalière parisienne, de pratiquer des bilans sodiques et potassiques. Les chiffres de Na et de K ingérés ont été établis avec des tables d'après l'alimentation des malades. Ils ne donnent évidemment qu'une approximation très relative.

Nous n'avons dosé ni le sodium, ni le potassium fécal.

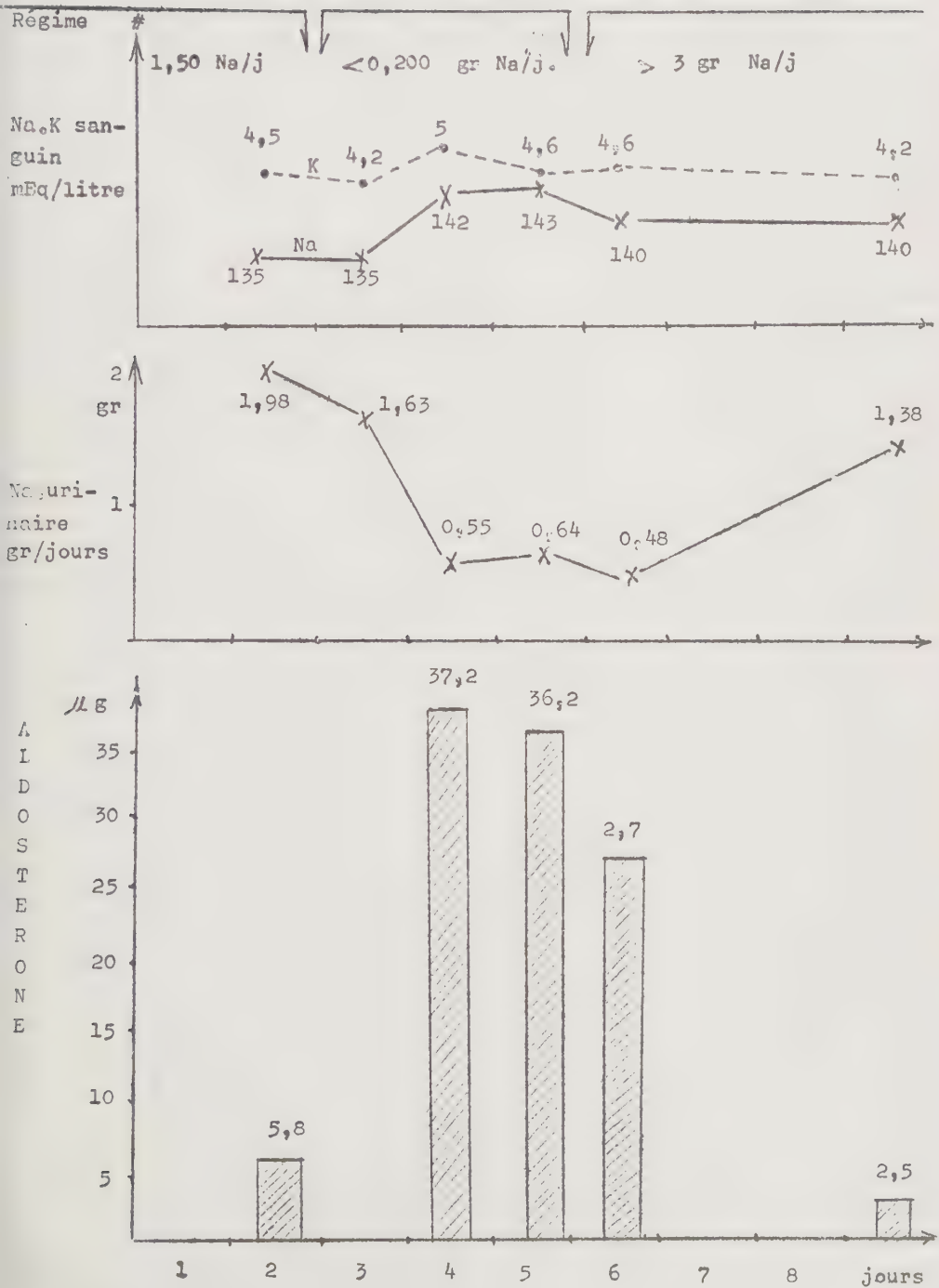
Voici ce que nous avons observé :

- le dosage de base de l'aldostéronurie pour un régime comportant environ 1,5 g de Na a donné le chiffre de 5,8 μg
- dès le premier jour du régime restrictif, l'aldostéronurie monta à 37,2 μg et se maintient à 36,2 le deuxième jour. Elle redescendit à 27 μg le troisième jour. (les dosages d'aldostérone, de potassium et de sodium urinaires doivent être décalés de 24 heures, les chiffres donnés correspondant aux urines de la veille.)
- dès le 3^{ème} jour de l'épreuve de surcharge en sodium, l'aldostérone redescendit à 2,5 μg
- le poids chuta légèrement lors de la restriction pour remonter ensuite. Il en fut de même du Na urinaire.
- par contre :
 - nous n'avons pas noté de modification nette de l'élimination urinaire du potassium
 - les chiffres de la natrémie et de la kaliémie sont restés sensiblement constants.

S U J E T N O R M A L
=====

Dates	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Régime									
Na gr/j	1,5	1,3	0,154	0,16	0,23	1, 5	2	1,4	
K gr/j	3	1,9	2,3	0,8	2,5	2,5	2,4	1,2	
						+ 3 gr de cl Na			
Urines									
Na gr/j		1,98	1,63	0,55	0,64	0,48			1,38
K gr/j		2,08	1,66	2,92	1,12	1,91			1,87
Diurèse		950cc	950cc	750cc	800cc	700cc	600cc		750cc
Sang									
Na mEq/j		135	135	142	143	140			140
K mEq/j		4,5	4,2	5	4,6	4,6			4,2
Poids	47,2				46,6	46,7	46,6	46,9	47
Aldostéronurie/24h.		5,8		37,2	36,2	27			2,5

SUJET NORMAL



II. CHEZ les OBESES

Nous avons voulu vérifier le fonctionnement de la surrénale des obèses. On pouvait se demander en effet si un hyperaldostéronisme chronique n'existait pas chez ces sujets, expliquant en partie la rétention d'eau de l'obésité spongieuse.

Nous avons pratiqué les épreuves de restriction et de surcharge chez deux obèses.

Premier Cas : Femme obèse, pesant au départ 105 Kgs pour 1 m,60

Cette femme a d'abord été mise au régime déchloruré standard (ce régime comporte entre 1 et 1,5 g de Na par jour)

Aldostéronurie : 6 μ g

Puis, nous l'avons soumise à la restriction stricte (régime comportant moins de 200 mg de Na.) L'aldostéronurie monta le premier jour à 15 μ g, à 21 le deuxième jour, pour atteindre le chiffre très élevé de 70 μ g le troisième jour.

En même temps, son poids, qui pendant le régime déchloruré standard n'avait chuté que de 900 g en 4 jours, a fléchi rapidement : 2 Kg pendant les 4 jours de la restriction sodique stricte.

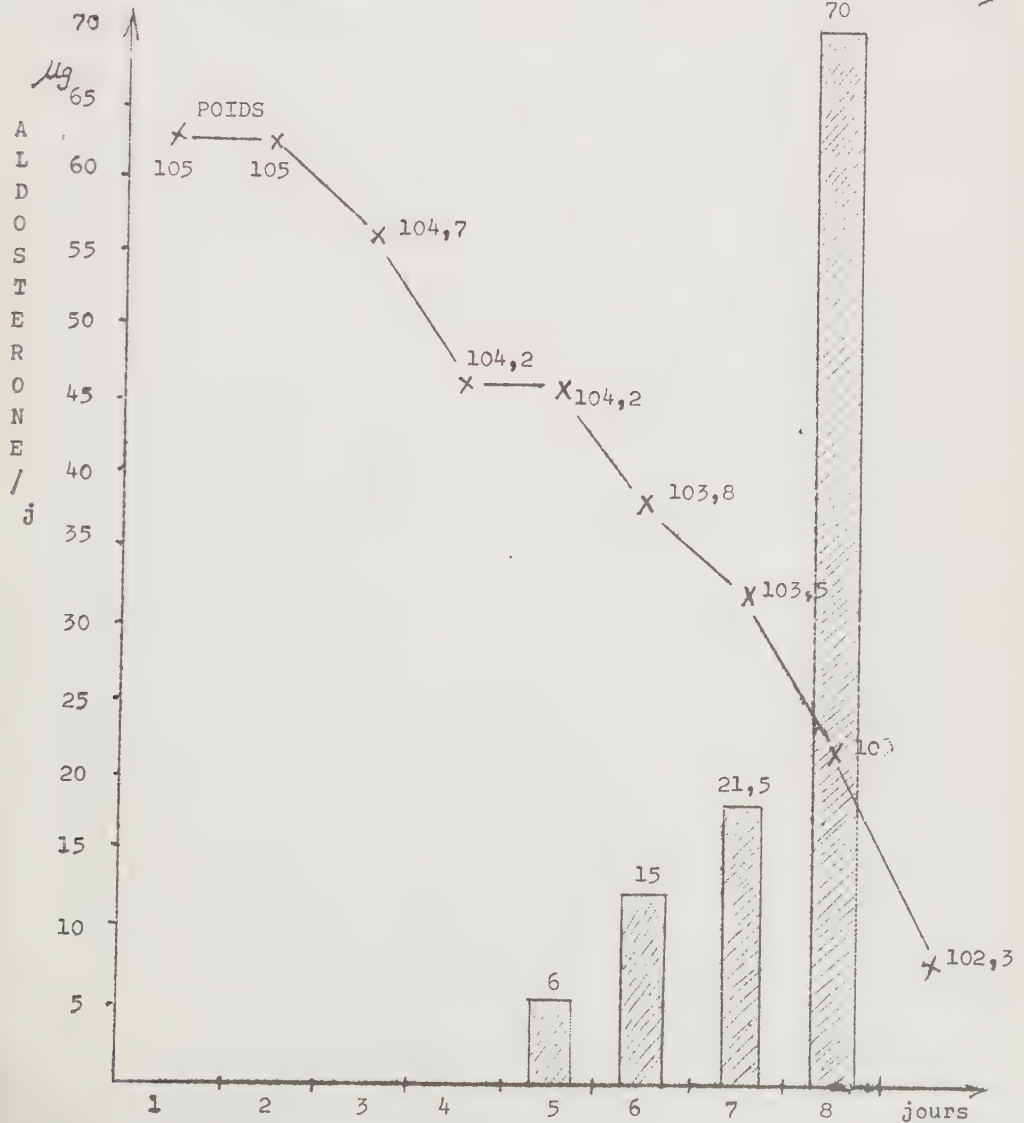
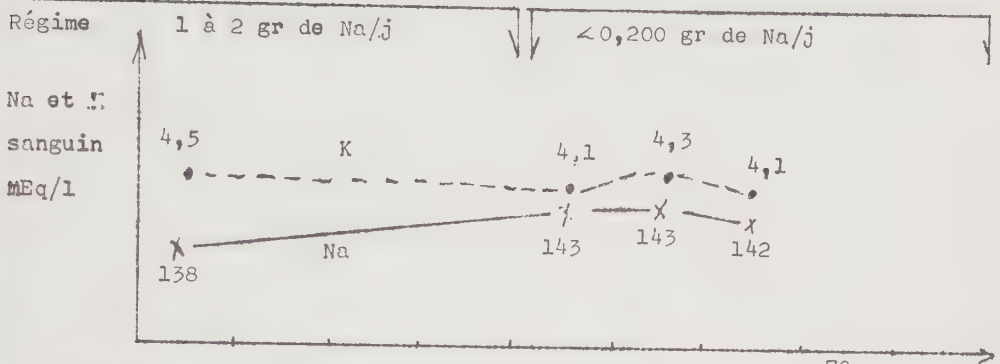
L'élimination urinaire du sodium baissa également : 0,20. 0,30 au lieu de 0,60 g/j

Chez cette malade enfin, il n'y eut pas de modifications importantes du Na et du K sanguin.

O B E S E - Cas N° 1

Dates	24	25	26	27	28	29	30	31	1
Régime Na gr/j	Sans Sel		banal		<0,200	<0,200	<0,200	<0,200	
Urines Na gr/j	0,60				0,30	0,51	0,20	0,37	
K gr/j	1,96				2,22	2,01	2,33	1,86	
Diurèse					600	600	700	600	
Sang Na mEq/l	138				143	143	142		
K mEq/l	4,5				4,1	4,3	4,1		
Poids Kgs	105	105	104,7		104,2	103,8	103,8	103	102,3
Aldostérone /24h.					6	15	21,5	70	

O B E S E - C&S N° 1



Deuxième cas :

Femme obèse pesant au départ 127 Kgs pour 1 m 70

L'aldostéronurie de départ, pour un régime comportant environ 2 g de sodium, était à $9,3 \mu\text{g}$, chiffre à la limite supérieure de la normale.

Elle monta à $19,8 \mu\text{g}$ le deuxième jour de la restriction sodique, pour atteindre $25,8$ le 3^{ème} jour.

L'élimination urinaire redescendit à $3,2$ lors de l'épreuve de surcharge.

On notera pendant toute la durée de l'observation l'abaissement de la kaliémie.

On remarquera également une légère remontée de la natrémie lors de la surcharge saline.

Mais surtout retiennent l'attention :

1°.- le chiffre de la diurèse qui pendant toute l'expérimentation resta stable entre 250 et 300 cc, insensible à la restriction sodique et à la surcharge saline

2°.- le chiffre du sodium urinaire, très abaissé :

quelques centigrammes lors de l'épreuve de restriction sodique

$0,12$ g. lors du régime comportant 2 g.
de Na

$0,18$ g. lors de la surcharge saline

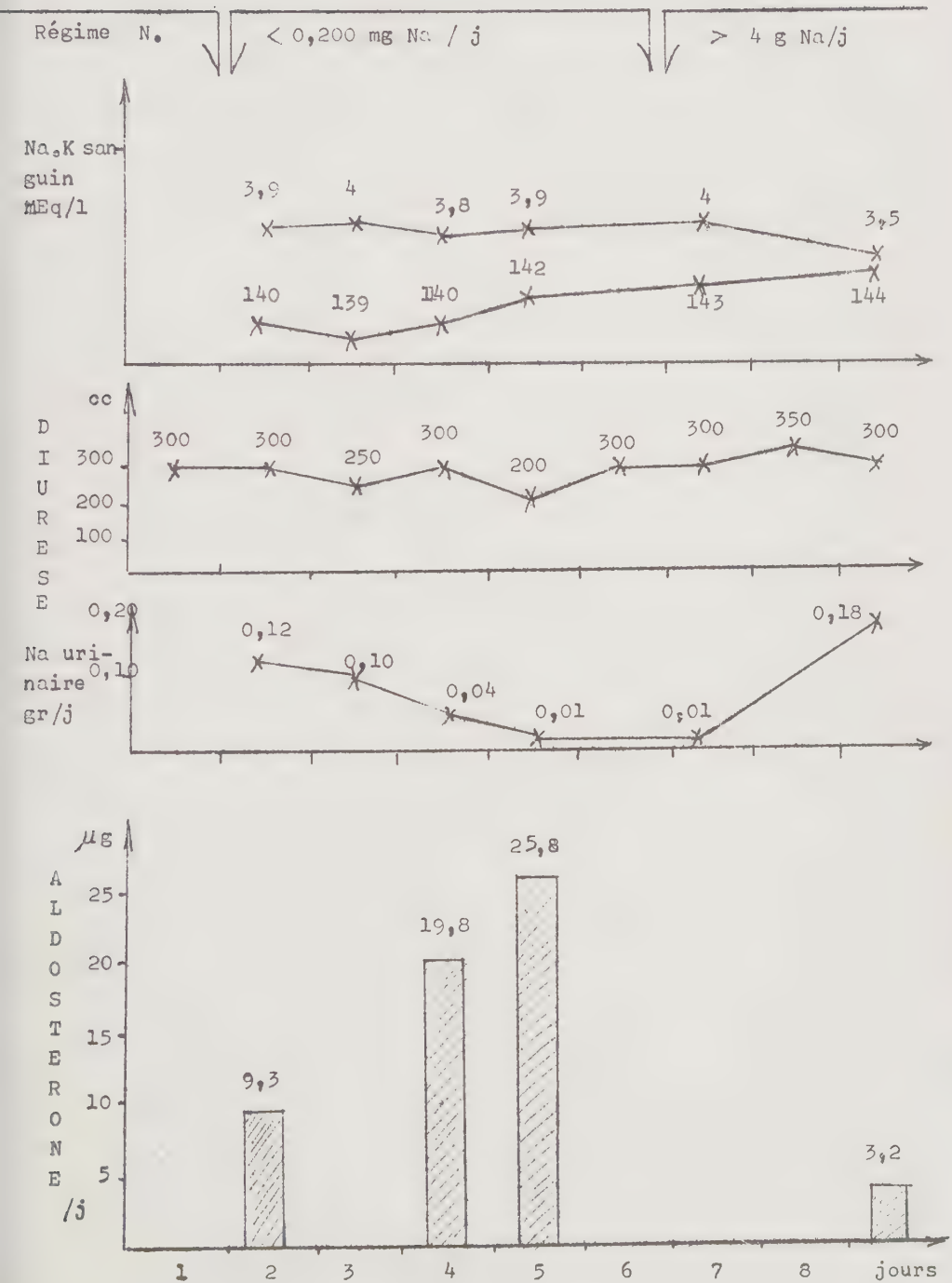
Dans la mesure où l'on peut faire confiance à la malade pour le recueil des urines, et au laboratoire pour les dosages urinaires, ces chiffres dénotent une rétention sodique considérable.

Il est à remarquer d'ailleurs que le poids de cette femme ne chuta que de 1 Kg. pendant les 5 jours du régime désodé, et qu'elle reprit 2 kgs en 3 jours lors de l'ingestion de cachets de sel.

O B E S E - Cas N° 2

Dates	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Régime	Na gr/j	2	2	1,8	0,13	0,17	0,23	0,20	Régime Obèse + 6 gr de clNa			
	K gr/j	1,8	3,1	2	1,2	1,8	1,7	1,6				
Diuréses	Na gr/j				0,12	0,10	0,04	0,01	0,01		0,18	
	K gr/j				0,43	0,4	0,5	0,3	0,5		0,4	
	Diurèse	300	250	300	300	250	300	200	300	300	350	300
Na	Na mEq/l				140	139	140	142	143		144	
K	K mEq/l				3,9	4	3,8	3,9	4		3,5	
Poids	Kg	127	127	126,9	126,9	126,5	126,2	126	125,8	125,8	126	127,4
	Glucostérone/jour				9,3		19,8	25,8			3,2	

O B E S E - Cas N° 2



Par ailleurs, nous avons dosé l'aldostéronurie chez 3 obèses :

1°.- chez la lère qui était au régime déchloruré standard, nous avons trouvé 10 μ g d'aldostérone/24 h.

2°.- la 2 ème était au régime sans sel standard depuis le 19 Décembre 1956. Le 3.1.1957, son aldostéronurie était à 16 μ g . Le 21.1.57 à 12 μ g

Le régime était bien suivi puisque cette femme perdit 15 Kgs. entre le 15 Décembre 56 et 19 Février 57.

3°.- la 3 ème a subi un régime de restriction sodique extrêmement sévère à partir du 10.1.57. Le 16.1.57 l'aldostérone urinaire était très élevé : 66,5 μ g

Remise au régime déchloruré standard à partir du 14.1.57

Le chiffre trouvé était redescendu à 10,5 μ g dès le 24.1.57

EN CONCLUSION

De ces quelques observations, nous pouvons tirer :

1°.- que le régime de restriction sodique entraîne une augmentation massive et quasi instantané de l'aldostéronurie. Cette hyperaldostéronurie est bloquée très rapidement par la reprise des ingestions de sel.

2°.- que chez notre sujet sain, l'hyperaldostéronurie s'est atténuée spontanément.

Probablement, s'est établi un équilibre entre entrée et sortie.

L'installation de cet équilibre demande quelques jours, ce qui n'est pas pour surprendre, quand on se rappelle l'épreuve de l'élimination en échelons de Pasteur - VALERY - RADOT.

3°.- que le régime moyennement désodé (1 à 1,5 g. de sodium) est incapable d'entraîner une réponse surrénale. Il faut pour l'obtenir une restriction très sévère (moins de 200 mg) Il semble exister un seuil en dessous duquel l'organisme répond par une hyperproduction d'aldostérone.

4°.- que dans l'ensemble, l'homéostasie du plasma est toujours respectée..

Seuls, répendent : le poids du malade
le sodium urinaire
la diurèse

5° - que même une hyperaldostéronie considérable (70 μ g dans notre premier cas d'obésité) est incapable d'annuler la perte urinaire de sodium. Il persiste une élimination de base non négligeable (0.20 à 0.30 g dans notre cas). Cette constatation sera confirmée par les résultats obtenus chez les panhypopituitaires.

Chez les obèses

Nous ne pouvons évidemment tirer de conclusions définitives de nos quelques observations. Cependant, le métabolisme de l'aldostérone est apparu légèrement perturbé dans tous nos cas :

- d'une part, l'aldostéronurie de base s'est révélée chez tous nos malades à la limite supérieure à la normale, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'un trouble primaire de la sécrétion, ou d'une simple réaction à un régime désodé, suivi presque universellement par tous ces malades.
- d'autre part, lors de l'institution d'un régime strictement désodé, nous avons obtenu dans 2 cas un taux extrêmement élevé (70 μ g et 66,5 μ g .)
- enfin, l'une de nos malades a paru présenter une rétention sodique massive.

Il faudrait multiplier les expériences pour voir si de telles anomalies se retrouvent chez tous les obèses.

Il se pourrait également qu'elles n'aient rien de spécifique, et ne représentent au fond que des variations physiologiques de la sécrétion hormonale.

B. - GROSSESSE

I. - GROSSESSE NORMALE

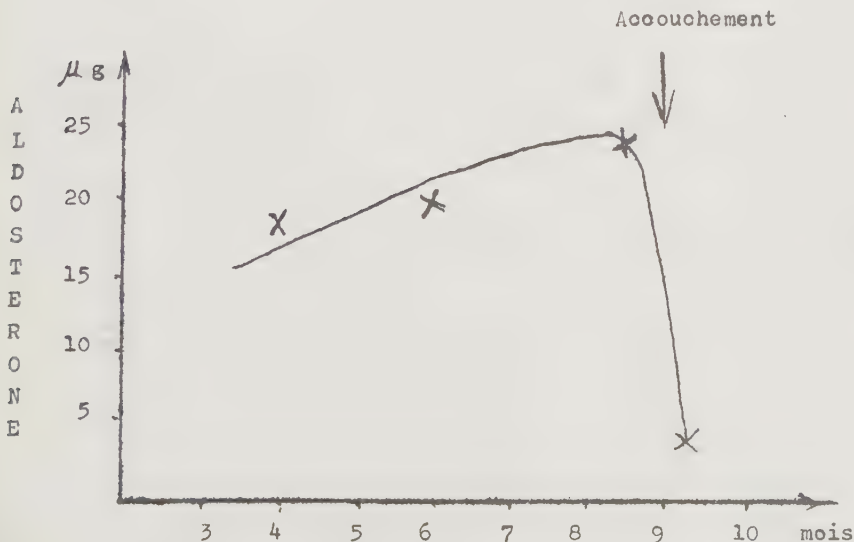
L'augmentation de l'aldostéronurie au cours de la grossesse normale a été signalée dès 1952 par CHART, SHIPPLEY et GORDON, puis étudiée par VENNING SINGER et SIMPSON, et par GORDON et Coll. / 38 /

VENNING et DYRENFURTH / 119 / / 124 / par dosages chimiques, ont suivi l'aldostéronurie chez les femmes enceintes. Ils notent une montée progressive de l'excrétion urinaire, avec baisse rapide après l'accouchement.

Nous avons dosé l'aldostérone urinaire chez une femme enceinte bien portante, tout au long de la grossesse.

Nous avons trouvé comme les auteurs précédents une ascension progressive de l'excrétion urinaire de l'hormone, avec chute brutale dans le post-partum :

4 mois :	18 μ g	par jour
6 mois :	19 μ g	par jour
8 mois :	24,5 μ g	par jour
10 jours après l'accouchement :	4 μ g	par jour



Chez une autre femme, nous avons pratiqué deux dosages :

- l'une 4 jours avant le terme : $8 \mu\text{g}$ par 24 heures
- l'autre 8 jours après l'accouchement : $3 \mu\text{g}$

Le chiffre initial pourrait surprendre, mais, on sait que dans les jours précédant le terme, l'excrétion de nombreuses hormones, tels les oestrogènes et le progestérone, subit une baisse massive. Il est vraisemblable qu'il en est de même pour l'aldostérone, et que notre dosage a été pratiqué pendant cette période.

Remarquons que, dans la mesure où la grossesse s'accompagne d'une prise de poids relevant d'une accumulation d'eau (donc d'une augmentation des liquides extra-cellulaires), la sécrétion de l'aldostérone devrait être bloquée.

L'augmentation de l'aldostéronurie au cours de la gestation, comme d'ailleurs au cours de l'insuffisance cardiaque, est donc en opposition formelle avec ce que nous savons de la physiologie normale de l'hormone.

II.- GROSSESSES PATHOLOGIQUES

Nous avons étudié :

a.- UN CAS DE VOMISSEMENTS INCOERCIBLES DE LA GROSSESSE

Chez une femme enceinte de 1 mois, souffrant de vomissements incoercibles ayant entraîné un état de déshydratation sévère, nous avons trouvé le chiffre très élevé de $56 \mu\text{g}$ par 24 heures.

b.- UN CAS DE GROSSESSE AVEC RETENTION AQUEUSE

Chez une femme enceinte de 3 mois, présentant une prise de poids importante avec léger oedème des chevilles, mais sans HTA, ni albuminurie, nous avons trouvé $21,4 \mu\text{g}$ d'aldostérone/24 h., chiffre nettement supérieur à celui d'une grossesse normale de même âge.

La femme n'était pas encore au moment du dosage à un régime déchloruré.

c.- UN CAS DE GROSSESSE AVEC TOXEMIE

Les avis diffèrent selon les auteurs sur les taux de l'aldostéronurie pendant la phase pré-éclampsique.

Si GORDON, CHART, HAGEDORN, SHIPLEY /38/ - VENNING, SINGER, et SIMPSON /126/ - VENNING et DYRENFURTH /119/ signalent une forte augmentation de l'aldostéronurie dans les cas qu'ils ont étudiés, GORNAL et WILLIAM /39/ font état de chiffres beaucoup plus modérés.

Plus récemment, VENNING et DYRENFURTH reprenant cette étude, signalent que dans 8 cas de toxémie gravidique, les chiffres de l'aldostéronurie étaient nettement abaissés par rapport aux taux trouvés dans des grossesses de même âge. /124/

Nous avons dosé l'aldostérone chez une femme enceinte de 6 mois qui présentait des signes toxiques légers (T A : 14/8 - Trace d'albumine - léger oedème des chevilles - céphalée - mouches volantes)

Surtout, on notait dans les antécédents, une crise d'éclampsie juste après le travail lors de l'accouchement précédent.

Nous avons trouvé un chiffre sensiblement normal : 21 μ g /24 h.

Nous ne pouvons tirer de conclusions de ce seul cas.

d.- UN CAS DE GROSSESSE ASSOCIE A UNE NEPHROSE

Il s'agissait d'une deuxième pare de 22 ans, qui souffrait depuis plus de 13 ans d'une néphrose. Une première grossesse, survenue au début de la maladie, se solda par l'accouchement d'un mort-né, au terme de 6 mois $\frac{1}{2}$.

Secondairement, son atteinte rénale se stabilisa avec persistance cependant de signes biologiques évidents de néphrose, associée à des stigmates de néphrite.

Pendant sa deuxième grossesse, la maladie ne s'aggrava pas. Une césarienne au terme de 8 mois, permit d'obtenir un enfant vivant.

Signalons que cette femme était au régime déchloruré depuis 8 ans.

Nous avons pratiqué deux dosages d'aldostérone urinaire.

- l'un au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$. Il donna un chiffre nettement trop élevé : 35 μg par 24 heures
- l'autre, 13 jours après la césarienne : 17,4 μg /24 h.

Il apparaît ainsi que le taux de 35 μg peut se décomposer en deux moitiés

- = la première relevant de la néphrose
- = la deuxième répondant à la gravidité.

C. - C I R R H O S E S •

Les cirrhoses hépatiques avec oedème, s'accompagnent d'une forte aldostéronurie : (LUETSCHER et JOHNSON / 67 /, AXELRAD et coll. / 2 /, GORNALL et GWILLIAM / 39 /.

Nous avons repris cette étude chez quelques cirrhotiques hospitalisés dans le service.

Premier Cas - Femme de 61 ans - Cirrhose éthylique, ascite et oedémateuse. Le 17 Août 56, aldostéronurie à $75 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 750 cc. Décès le 20 Septembre 56

Deuxième Cas - Femme de 56 ans - cirrhose éthylique avec oedème, ascite et subictère. Aldostéronurie du 5.X.56 : $24 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 1.000 cc.

Le 30.XI.56: $28 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 700 cc.
Décès en Janvier 1957.

Troisième Cas - Femme de 64 ans - Cirrhose éthylique ascitique avec petit foie clouté, ictère chronique, oedème des membres inférieurs.

Aldostéronurie : $39,8 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 800 cc

Quatrième Cas - Femme de 48 ans - Cirrhose éthylique avec ascite, oedème et subictère. Le 17.IX.56, en pleine période oedémateuse et ascitique, l'aldostéronurie était à $85 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 90 cc.

A partir du X.XI.56, une amélioration très nette se dessina (disparition de l'ictère, crise urinaire, fonte des oedèmes, assèchement de l'ascite.) Et le 20.XII.56, pour une diurèse de 1.100 cc, le chiffre trouvé était de $16,8 \mu\text{g}$

Cinquième Cas - Homme de 50 ans - Cirrhose éthylique avec ascite très abondante, mais sans oedème.

L'aldostéronurie était à un chiffre normal : $5 \mu\text{g}$ par 24 heures. Après ponction de l'ascite (4 litres) :
Aldostéronurie : $42,6 \gamma$ /24 h (l'ascite se reformait rapidement et devait être ponctionnée tous les 15 jours.

Sixième Cas - Homme de 65 ans, hospitalisé pour le diagnostic de cirrhose éthylique avec ascite et oedème des membres inférieurs.

Nous eûmes la surprise de ne trouver dans ses urines que 7 μ g par 24 h. La vérification, faite quelques semaines après, montra qu'il ne s'agissait pas en fait d'une cirrhose, mais d'un cancer secondaire du foie, bloquant la veine cave inférieure et la veine porte.

EN CONCLUSION : Nous voyons :

1°.- qu'au cours des cirrhoses avec oedèmes, le chiffre de l'aldostérone urinaire est très augmenté.

2°.- qu'au cours des cirrhoses sans oedème, le chiffre de l'aldostérone urinaire est sensiblement normal.

3°.- que, dans un de nos cas, la fonte des oedèmes et l'assèchement de l'ascite s'est accompagné d'une baisse sensible de l'aldostéronurie.

4°.- qu'après stabilisation de l'affection, l'aldostéronurie ne revient pas à un chiffre strictement normal.

Il paraît donc exister au cours des cirrhoses :

- une hyperaldostéronurie de base, relevant probablement de l'insuffisance hépatique (la cellule hépatique inactive l'aldostérone)
- une hyperaldostéronurie que nous dirons de complément. Variable selon les malades, elle relève de l'hyperhydratation extra-cellulaire. Tout se passe comme s'il existait un parallélisme entre le taux de l'aldostérone urinaire et la masse des liquides extra-cellulaires.

L'ascite doit être considéré à part. En effet, l'épanchement péritonéal ne semble pas intervenir dans le stock des liquides extra-cellulaires proprement dits. Nous avons vu que chez un homme présentant une ascite importante et pas d'oedème, l'aldostéronurie était à 5 μ g .

Par contre, nous avons vu, dans notre cinquième cas, que le renouvellement rapide de l'ascite, après ponction, déclenchait une

montée importante de l'aldostéronurie.

Un point reste à préciser : quelle est l'origine de l'action diurétique de la prednisone. Il semble que la prednisone diminue la sécrétion de l'hormone, non pas directement (de nombreuses preuves ont été données de l'indépendance entre cortisone et aldostérone), mais par l'intermédiaire de l'hormone antidiurétique. La prednisone bloquerait l'hormone antidiurétique, entraînant ainsi une diurèse aqueuse, et secondairement une baisse de la sécrétion de l'aldostérone.

D. - AFFECTIONS RENALES

1. - NEPHROSES :

L'augmentation de l'aldostéronurie au cours des néphroses lipoïdiques est actuellement bien connues.

Citons les travaux de : GORNALL et GWILLIAM /39 / LUETSCHER, NEHER et WETTSTEIN/ 69 / - LUETSCHER et JOHNSON /67 /, SINGER et VENNING /106/

Nous avons dosé l'aldostérone dans un cas de néphrose de l'enfant (3 ans).

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique typique, tant au point de vue clinique (anasarque), qu'au point de vue biologique : albuminurie massive, hypoprotidémie avec inversion du rapport sérine - globuline.

Il s'y associait des signes de néphrite : azotémie légère, hématies et cylindres granuleux dans le culot.

Cette néphrose était d'apparition récente : deux mois.

Le dosage nous donna le chiffre considérable de 62 μ g par jour.

Signalons que cette néphrose résista à toutes les thérapeutiques mises en oeuvre : tel le cortancyl, l'A.C.T.H., les extraits thyroïdiens. Elle prit progressivement une évolution chronique.

2. - NEPHRITES :

Nous avons dosé l'aldostérone dans un cas de glomérulonéphrite subaiguë. Nous avons trouvé le chiffre de 33 μ g

Il s'agissait d'une glomérulonéphrite post-angineuse, associant : albuminurie, hématurie microscopique et cylindrurie, azotémie progressive, léger oedème des paupières.

Le dosage fut fait 18 jours avant le décès. L'azotémie était alors à 2,90 g. et la kaliémie à 7,4 mEq. . Le malade n'était pas soumis à un régime de restriction sodique.

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

E.-AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES

A.- INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque avec oedème s'accompagne d'une forte augmentation de l'aldostérone urinaire, comme l'ont montré les travaux de : AXELRAD et LUETSCHER /2./ SINGER et WENER /107/ LUETSCHER et JOHNSON /67/ LUETSCHER NEHER et WETTSTEIN /70 /

Voici le résultat des dosages pratiqués dans le service chez quelques malades atteints d'insuffisance cardiaque.

- 1°.- Femme de 62 ans - asystolie avec oedème déclive.
Aldostéronurie : $79,4 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 720 cc.
La malade était en pleine période oedémateuse.
- 2°.- Homme de 64 ans - asystolie avec oedème des membres inférieurs, et hépatomégalie.
Aldostéronurie : $25,3 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 700 cc.
- 3°.- Femme de 68 ans - asystolie avec oedème
Après résolution des oedèmes, et crise polyurique : $14 \mu\text{g}$ par 24 h.
- 4°.- Femme de 61 ans - asystolie.
En pleine phase polyurique, $29 \mu\text{g}$ pour une diurèse de 1.250 cc.
- 5°.- Femme de 70 ans - arythmie complète sénile, sans signes périphériques d'insuffisance myocardique. Aldostéronurie; $6 \mu\text{g}$ /24 h.
- 6°.- Chez un malade, hypertendu de longue date, à la suite d'une crise d'O.A.P. nous avons trouvé une hyperaldostéronurie nette: $26,4 \mu\text{g}$ /24 h. A signaler que le sujet était au régime désodé strict depuis 3 jours.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces quelques cas, se rapprochent singulièrement de celles que nous avons données pour les cirrhoses.

- 1.- au cours de l'insuffisance cardiaque, l'aldostérone urinaire n'est majoré que dans la mesure où cette affection s'accompagne d'une hyperhydratation extra-cellulaire
- 2.- Cette hyperaldostéronurie décroît nettement lors des rémissions
- 3.- Mais jamais le chiffre ne s'abaisse jusqu'à la normale. Encore que rien ne prouve que cette légère hyperaldostéronurie de base ne soit pas rattachable au régime désodé auquel ces malades sont le plus souvent soumis.

B.- HYPERTENSION ARTERIELLE

Nous avons dosé l'aldostéronurie dans 3 cas d'hypertension artérielle.

PREMIER CAS - chez la première malade, âgée de 45 ans, souffrant d'une hypertension sans insuffisance cardiaque, nous avons obtenu un chiffre à la limite supérieure de la normale : 10,5 μ g par 24 heures.

Cette malade était au régime déchloruré standard.

DEUXIEME CAS - Chez la 2^{ème} malade, nous avons pratiqué les épreuves de restriction et de surcharge, décrites précédemment.

Il s'agissait d'une femme de 22 ans, souffrant depuis 4 ans d'une H.T.A. sévère, ayant entraîné des accidents cérébraux et une amblyopie progressive.

La gravité de ces troubles avait amené en Août 1953 à poser l'indication d'une surrénalectomie gauche.

Depuis, la T.A. s'était stabilisée aux alentours de 20 - 12. Il n'existait aucun signe de défaillance myocardique.

Les taux de l'aldostéronurie furent absolument normaux chez cette malade :

- aldostéronurie de base : 5,8 μ g. par 24 H.
- 1^{er} jour du régime de restriction (moins de 200 mg de sodium par jour), 21 μ g par 24h.
- 2^{ème} jour de restriction : 25 μ g par 24 H.
- 3^{ème} jour de surcharge saline (régime comportant environ 6 g. de sodium) : 2,5 μ g par 24 H.

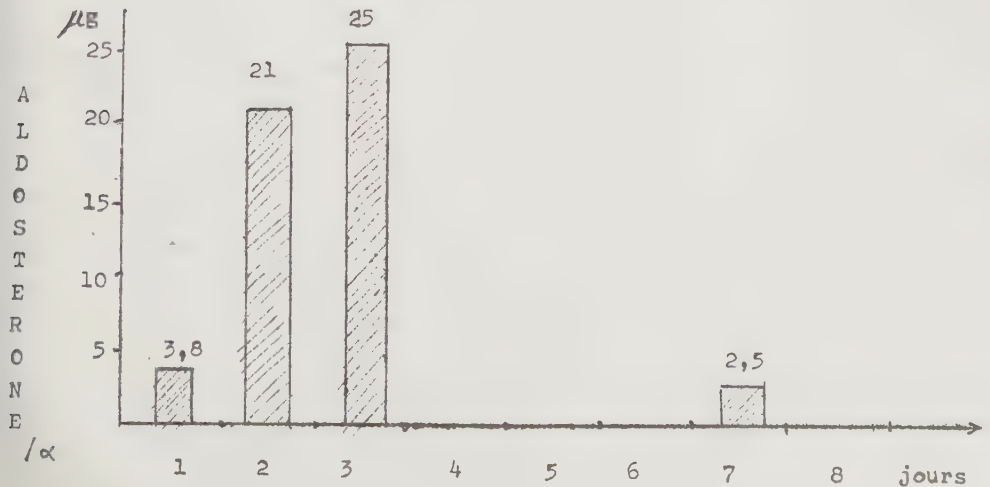
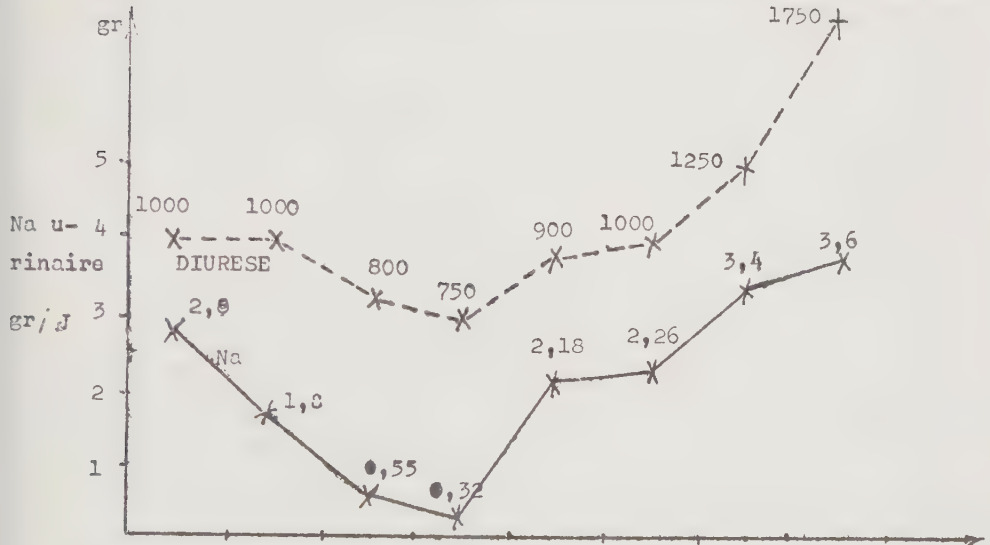
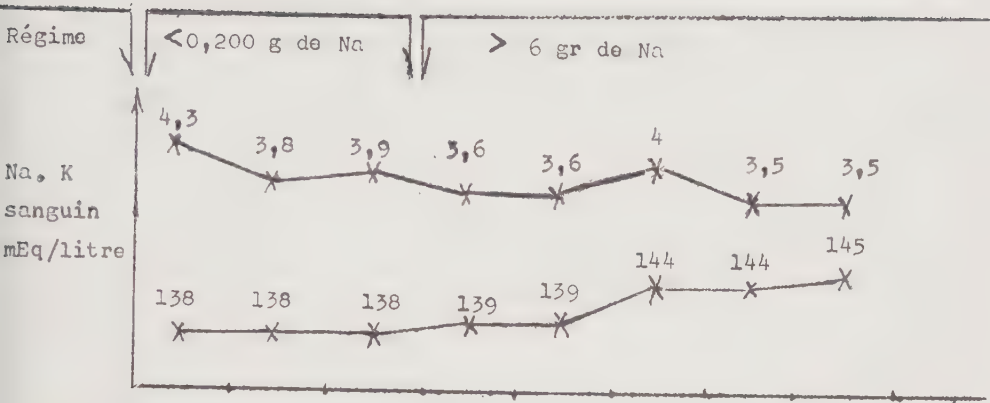
Comme chez le sujet sain, nous avons observé :

- une chute de l'élimination urinaire du sodium et une chute de la diurèse pendant la période de privation
- une légère hypernatrémie lors de l'épreuve de surcharge.

HYPERTENSION ARTERIELLE

DATE	1	2	3	4	5	6	7	8
Na gr/ j	0.230	0.170	0.168	1.5	1.5	2.3	1.6	1.9
<u>Régime</u>						+ 8 gr.de ClNa en oachets		
K gr/ j	2.5	2.6	1	2.8	2.4	2.3	1.9	3.5
Na gr/ j	2.8	1.8	0.55	0.32	2.18	2.26	3.4	3.6
<u>Urines</u>								
K gr/ j	2.1	3.2	3.1	2.1	2.1	2.2	1.7	2.4
Diurèse	1000	1000	800	750	900	1000	1250	1750
Na mEq/l	138	138	138	139	139	144	144	145
<u>Sang</u>								
K mEq/l	4.3	3.8	3.9	3.6	3.6	4	3.5	3.5
Aldostérone/24 h.	3.8	21	25				2.5	

HYPERTENSION ARTERIELLE



THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

THEORY OF THE EARTH

En résumé, on peut admettre, en accord avec la plupart des auteurs, que le taux de l'aldostéronurie dans les H.T.A., sans insuffisance cardiaque, est normal.

TROISIEME CAS - Nous voudrions mettre tout à fait à part notre troisième cas.

Il s'agissait d'une femme de 56 ans, souffrant depuis 3 ans environ, de crises très particulières associant :

- une céphalée atroce
- une pâleur impressionnante
- un tremblement généralisé
- une poussée d'H.T.A. paroxystique.

Dans l'intervalle des crises, la tension artérielle était normale.

La recherche d'un phéochromocytome, tant radiologiquement que biologiquement, se révéla infructueuse.

Cette femme était ménopausée depuis 6 ans. Son utérus était petit, son vagin atrophique. Surtout, le dosage de la F.S.H. montrait une hypersecrétion hypophysaire considérable. (192 U.S.).

Nous avons dosé par ailleurs les 17 céto : 4 mg.

17 O.H. : 1,5 mg.

l'aldostérone : 28 μ g par 24 h.

Comment interpréter ces résultats ?

A notre avis, les crises dont souffrait notre malade, doivent être rattachées à une hyperstimulinie post-ménopausique. Très impressionnantes, survenant sur un terrain névropathique certain, elles déclenchaient un ébranlement nerveux.

Or, on sait que le stress entraîne une hypersecrétion importante d'aldostérone. Mme WENNING a montré que, chez les sujets passant un examen, le chiffre de l'aldostéronurie était multiplié par 5 ou 6.

Nous avons pratiqué notre dosage quelques jours après une crise, et nous pensons que l'hyperaldostéronurie trouvée est en rapport avec le choc nerveux déclenché par cette crise.

LES HYPOALDOSTÉRONISMES

.....

Il peut s'agir :

- d'hypoaldostéronisme pur
- ou bien d'hypoaldostéronisme associé à un déficit des autres hormones surrénales
 - insuffisance surrénale primitive ou maladie d'Addison
 - insuffisance surrénale secondaire à un panhypopituitarisme.

I. - HYPOALDOSTÉRONISME PUR

.....

Jusqu'à présent, on ne connaît pas d'observation d'hypoaldostéronisme pur, si ce n'est le cas de LICHTWITZ, qui malheureusement ne contient pas de dosage d'aldostérone urinaire. (54)

II. - MALADIE d'ADDISON

.....

Autour de la maladie d'Addison comme il était à prévoir :

- on ne peut déceler que des traces infimes d'aldostérone dans les urines (MACH - 73)
- l'épreuve de privation en sodium ne s'accompagne d'aucune élévation de l'aldostéronurie (il s'agit d'ailleurs d'une épreuve dangereuse.)

Nous avons repris cette étude et pratiqué le dosage dans 4 cas d'insuffisance surrénale lésionnelle :

- dans 2 cas, nous n'avons détecté que des traces indosables de l'hormone
- par contre, dans 2 autres cas, nous avons trouvé 3,7 μ g et 6,5 μ g d'aldostérone

Nous allons résumer très brièvement les observations de ces 4 malades.

CAS N° 1

Aldostérone indosable.

Il s'agit d'un sujet de 49 ans, garçon coiffeur, présentant une insuffisance surrénale primitive depuis 1938, découverte au décours d'une tuberculose pulmonaire.

Malgré un traitement intensif comportant : 10 mg d'hydrocortisone par jour, 25 mg de PERCORTENE, et 50 mg de PERANDRONE par mois, le malade reste fatigué et nettement hypotendu. Il présente également des périodes d'asthénie intense et de troubles digestifs.

CAS N° 2

Aldostérone indosable.

Il s'agit d'un homme de 59 ans souffrant depuis 1939 d'une asthénie, d'une hypotension, de troubles digestifs, et d'une mélanodermie. Le début du traitement remonte à 1942.

En 1954, se situe un épisode infectieux grave avec broncho-pneumonie et orchépididymite entraînant une poussée d'insuffisance surrénale aiguë ne cédant qu'à 200 mg de cortisone par jour associés à 20 mg de Docs.

A partir de ce moment, l'équilibration du malade a demandé l'association de 25 mgr de Percortène toutes les 3 semaines et d'hydrocortisone (10 mg. par jour.)

A signaler vers 1950 une reprise du processus tuberculeux, stabilisée par les antibiotiques antibacillaires.

Malgré ce traitement, le malade reste fatigué et n'a pu reprendre un travail régulier.

En résumé : Addison d'équilibration difficile (avec poussée d'insuffisance surrénale aiguë) et nécessitant des doses élevées de d.o.c. et d'hydrocortisone.

CAS N° 3

Aldostéronurie à 3,7

Homme de 50 ans souffrant d'une insuffisance surrénale chronique depuis 1939.

Depuis le début, le tableau fut typique : tant au point de vue clinique (mélanodermie, fatiguabilité, hypotension, crises douloureuses abdominales), que biologique (hypoglycémie avec courbe d'hyperglycémie écrasée, 17 céto bas, hyponatrémie).

Le malade réagit très bien à un traitement de Percortène (25 mg. tous les mois), associé à de l'hormone mâle, à tel point qu'il a pu reprendre un travail fatigant. Il n'a jamais eu besoin de Cortisone.

Nous avons dosé en même temps que l'aldostérone urinaire, les 17 Cétostéroïdes : 7 mg. et les 17 Hydroxycorticoïdes : 2 mg.

En résumé : Addison facilement équilibré par la Doca seule. Actuellement, la surrénale semble avoir récupéré une fonction non négligeable.

CAS N° 4

Aldostéronurie 6,5

Il s'agit d'une femme de 40 ans présentant une longue histoire de manifestations tuberculeuses :

- à 22 ans tumeur blanche du coude (résection)
- à 23 ans tuberculose coecale
- à 27 ans tuberculose génitale nécessitant une ovariectomie et une hystérectomie.

C'est en 1949 qu'une insuffisance surrénale se déclare marquée par une asthénie progressive, une hypotension, une pigmentation et un amaigrissement. La malade est dès lors traitée par la Doca. (Pellets, puis microcristaux). Hospitalisée dans le service en Septembre 1953, elle présente une asthénie nette, une hypotension à 10/6, des troubles digestifs. A ce moment, le test de ROBINSON montre une opsiurie importante. La glycémie est à 0,80 g. la flèche d'hyperglycémie ne dépasse pas 1 g,17.

Les 17 céto sont à 1,7 mg, le test de Thorn ne révèle aucune chute des éosinophiles sanguins.

Au cours de son hospitalisation, on découvre une tuberculose rénale gauche.

Le traitement entrepris associe :

- antibiotiques antibacillaires
- Percortène 50 mg, puis 25 mg, tous les mois
- Cortisone 10 mg, puis hydrocortisone 5 mg par jour

Depuis 3 ans, la malade est complètement équilibrée par ce traitement. Sa tension artérielle s'est stabilisée à 14/9. Sa pigmentation a disparu. Son asthénie également. Elle a repris une vie normale. Elle tient un magasin de parfumerie et s'acquitte facilement de ses tâches professionnelles et ménagères.

Un bilan en date du 13.2.57 montre :

17 céto	2,4 mg
17 O H	2,2 mg
C.R.T.	3,4 mg
aldostéronurie	6,5 μ g

En résumé : équilibration facile entraînant une guérison clinique apparente.

Les derniers dosages révèlent une sécrétion de corticoïdes non négligeable.

A la lumière de ces observations, on peut se demander :

- 1°.- si certains addison , à l'équilibration facile, n'auraient pas une sécrétion d'aldostérone très abaissée certes, mais persistante.
- 2°.- si la surrénale dans certains cas ne serait pas capable de récupérer une sécrétion hormonale, expliquant ainsi certaines rémissions cliniques, et certaines stabilisations aisées.

En effet, notre troisième malade éliminait 3,7 μ g d'aldostérone, 17 mg. de 17 céto., 2 mgr. de 17 Hydroxy, et notre 4^{ème} malade , 6,5 μ g d'aldostérone, 2,4 mg de 17 céto (il s'agissait d'une femme), 2,2 mg. de 17 OH.

Même si l'on tient compte de la prise de 5 mg d'hydrocortisone (ce qui correspond approximativement à une élimination journalière de 0,2 mg. de 17 OH.) , nous voyons que son activité surrénale est sensiblement normale.

MACH et Coll. (71) ont traité 2 cas de maladie d'Addison par l'aldostérone (injections d'une solution huileuse).

Ils fixent la dose utile aux alentours de 2 à 3 μ g par Kg et par jour.

L'effet fut spectaculaire sur l'asthénie, les troubles digestifs et l'équilibre électrolytique. L'action fut également remarquable sur la mélanodermie, bien supérieure à celle de la cortisone. Ce qui tendrait à confirmer le blocage de la M.S.H. par l'aldostérone.

Aux doses utilisées, l'aldostérone n'a exercé aucune action sur les éléments figurés du sang.

Elle a par contre corrigé la courbe d'hyperglycémie provoquée et restauré l'adaptation tensionnelle à la position debout.

MACH insiste sur l'extraordinaire puissance de l'hormone, sur son action véritablement physiologique : il n'a pas constaté d'hypertension artérielle, ni d'œdème chez un de ses malades particulièrement sujet à ces accidents; et il ajoute " il semble que l'aldostérone, hormone naturelle, active à très faible dose, ne corrige l'hypotension et le déficit hydrominéral que dans les limites physiologiques. "

Les mêmes constatations ont été faites par KERWICK et PAWAN (52) qui ont administré l'aldostérone per os, par PRUNTY et Coll. (87), par THORN et par SOFFER.

On peut ainsi se demander si l'aldostérone, dans la mesure où des quantités suffisantes seront mises à la disposition de la thérapeutique, n'est pas appelée à être la base du traitement d'avenir de l'insuffisance surrénale.

III.- Les PANHYPOPITUITARISMES

A.- La MALADIE de SHEEHAN :

I.- ELLE EST CARACTERISEE AU POINT DE VUE ALDOSTERONURIE DE BASE :

- soit par un taux normal (16) (62)
- soit par une hypoaldostéronurie modérée (45)

Nous avons pratiqué le dosage dans 2 cas de maladie de SHEEHAN

Nous avons trouvé une élimination nettement abaissée :
inférieure à 1 μ g.

PREMIER CAS -

Malade de 44 ans, hospitalisé en Novembre 1956 pour un tableau évoquant une insuffisance hypophyso-thyroïdienne

Le début des troubles remonte à 1938, après un accouchement très hémorragique, suivi d'une aménorrhée définitive. Il n'y eut pas de montée laiteuse.

Progressivement, la femme s'est plainte :

- d'une asthénie intense, avec apathie et troubles du comportement
- d'une frilosité
- d'une dépilation (disparition des poils axillaires et pubiens).

A l'examen, le teint était pâle, le regard inexpressif, les paupières gonflées. La voix était lente, enrouée. La peau était sèche, écailleuse, avec troubles des phanères.

Le diagnostic de panhypopituitarisme fut confirmé par les examens paracliniques :

- M.B. : - 19 %
- fixation d'iode 131 : 15 % à la 6^{ème} H.
36 % à la 24^è H.
- F.S.H. : inférieure à 5,76 U.S.
- 17 Cétio : 2,3 mg.
- 17 O.H. : 1,2 mg.
- test de Thorn : bonne réponse surrénale dès le 2^{ème} jour.

Un traitement associant hydrocortisone et extraits thyroïdiens, a amélioré grandement la malade, qui a pu dès lors reprendre une vie normale.

DEUXIEME CAS -

Il s'agissait d'une femme de 35 ans, hospitalisée en Juin 55 pour subcoma avec hyperthermie, stomatite et anémie

On retrouvait dans les antécédents un accouchement prématuré au terme de 7 mois, très hémorragique, avec choc. Il n'y eut pas de montée laiteuse, ni de retour de couches.

Progressivement, divers troubles s'installèrent :

- troubles de phanères : chute des poils axillaires et pubiens
- troubles du comportement : ongles cassants, apathie, fatiguabilité
- frilosité
- disparition de la sécrétion sudorale

Le diagnostic fut confirmé par les examens paracliniques :

- glycémie : 0,87 g.
- M.B. : -36 %
- frottis vaginaux : atrophie
- 17 céto : 2 mg
- 17 O.H. : 1 mg

Le traitement entrepris associait cortisone, oestrogènes, extrait thyroïdien, Percortène. Il entraîna une amélioration rapide. Depuis lors, la malade a repris une vie normale. Sa frilosité a disparu. La dépilation s'est atténuée. Seule, persiste l'aménorrhée.

2.- PAR CONTRE, LE TEST DE RESTRICTION SODIQUE ENTRAINE UNE REPONSE RAPIDE DE L'ALDOSTERONURIE (60)

Nous avons pratiqué cette épreuve dans nos deux cas :

PREMIER CAS -

Chez la première de nos malades, l'aldostéronurie est passée de moins de $1 \mu\text{g}$ à $6,8 \mu\text{g}$ dès le 1er jour de la restriction sodique. Elle a atteint 10,8 le 2ème jour du régime. La natrémie et la kaliémie n'ont pas subi de modifications. Signalons une nette augmentation de l'excrétion urinaire du potassium.

Dates	Régime	Diurèse	Aldest	Urines		sang	
				Na	K	Na	K
10.12.56	Normal	100 cc	< 1	1,72	1,88	140	5
11.12.56	< 200 mg Na	1250cc	6,8	2,1	2,78		
12.12.56	< 200 mg	1000cc	10,8	0,86	2,73	140	5
				par jour		mEq/l	

DEUXIEME CAS -

Chez notre deuxième malade, le taux de l'aldestéronurie monta de 1 μg chiffre de base à 11,2 et 23 μg le 1er et le 3^{ème} jour du régime de restriction. L'élimination était redescendue à 1 μg le 4^{ème} jour de l'épreuve de charge (régime normal, plus 6g. de sel en cachets).

En même temps, l'élimination du sodium urinaire et la diurèse chutaient, pour reprendre lors de l'épreuve de surcharge.

Le taux des électrolytes sanguins sont restés sensiblement constants avec cependant une légère hyperélectrolytémie dans les premiers jours de l'épreuve de charge.

Il n'y eut pas de différence notable dans... l'excrétion du potassium.

DATE		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<u>Régime</u>	Na gr/ j	1.2	0.185	0.18	0.18	0.6	1.5				
	+2g ClNa					+2g ClNa	+8gr ClNa	idem	idem	idem	idem
	K gr/ j	1.7	1.16	1.8	1.7	1.3	2.7				
<u>Urines</u>	Na gr/ j		4.14	1.95	0.86	0.44			1.72	3.10	7.31
	K gr/ j		1.98	2.07	2.06	1.41			2.35	2.02	2.10
	Diurèse		2000cc	1900	1250	1300	750	1000	1250	1500	1750
<u>Sang</u>	Na mEq/l.		142	142	143	150			148	143	144
	K mEq/ l.		4.6	4.8	4.7	5.1			5	4.4	4.8
Aldostéronurie/24 h.			1	11.2		23				1	

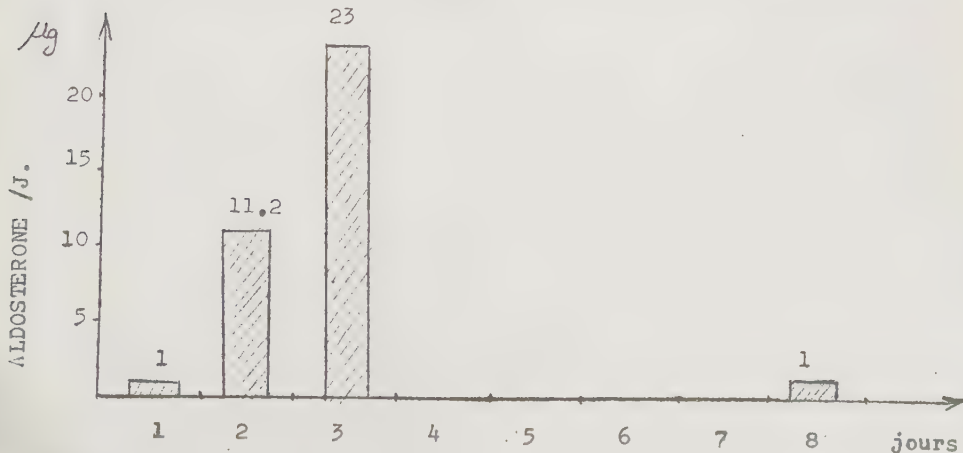
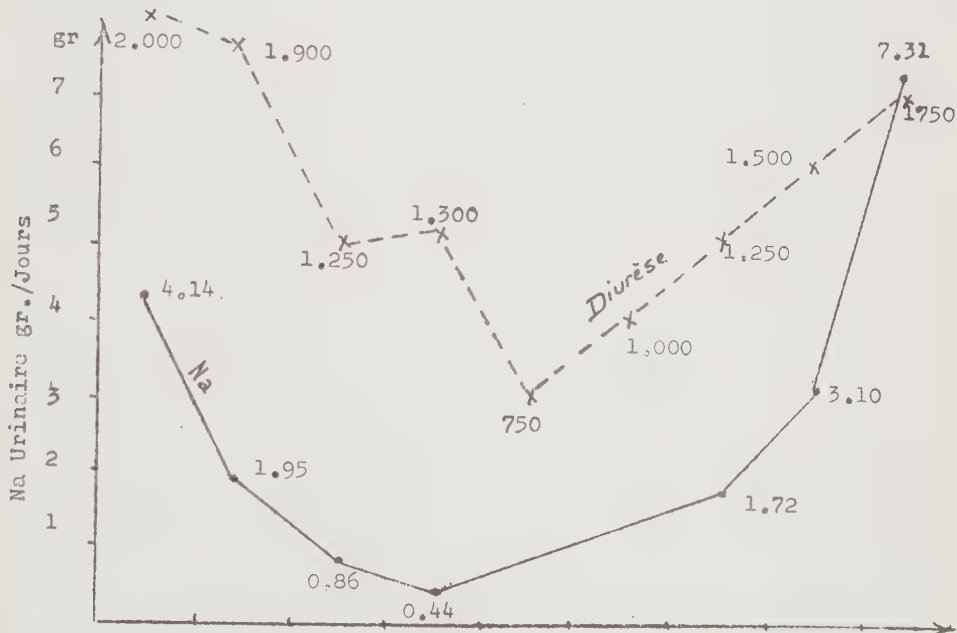
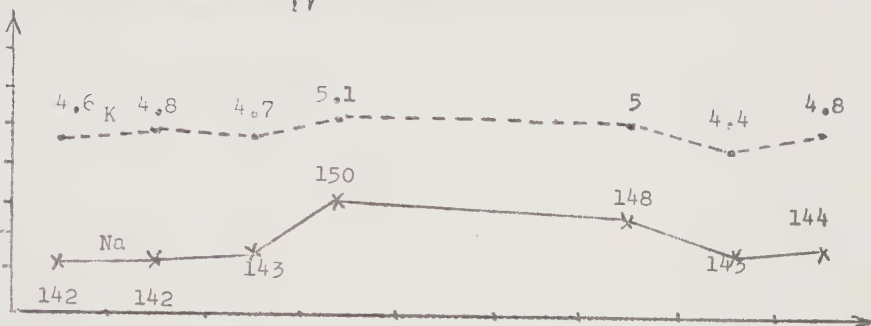
Maladie de SHEEHAN Cas N°2

MALADIE DE SHEEMAN

Cas N° 2

Régime < 0.200 gr. de Na > 6 gr. de Na

Na et K sanguin
mEq/litre



B.- MALADES HYPOPHYSECTOMISES :

Nous avons pratiqué le test de restriction et le test de surcharge chez une de nos malades qui avait subi une hypophysectomie.

Il s'agissait d'une femme chez qui était apparue en Juin 1954, 3 ans après la ménopause, une maladie de Basedow avec exophtalmie maligne.

L'intensité des troubles oculaires fit poser en Septembre 54 l'indication d'une hypophysectomie. Depuis, la malade est équilibrée avec 10 mg d'hydrocortisone par jour.

Elle est actuellement en excellent état, et ses troubles oculaires ont nettement diminué.

Nous avons dosé l'aldostérone et fait une épreuve de restriction sodique : nous avons obtenu des chiffres absolument normaux.

- aldostérone de base 4 μ g /24 h.
- épreuve de restriction 1er jour : 21 μ g
 2 è jour : 32 μ g
 3 è jour : 20 μ g
- 2 ème jour de surcharge saline : 7,2 μ g

La chute du sodium urinaire s'est faite progressivement, comme chez le sujet normal, et le chiffre s'est stabilisé aux alentours de 0,40 g. par jour.

Notons une légère remontée de la natrémie lors de l'épreuve de surcharge.

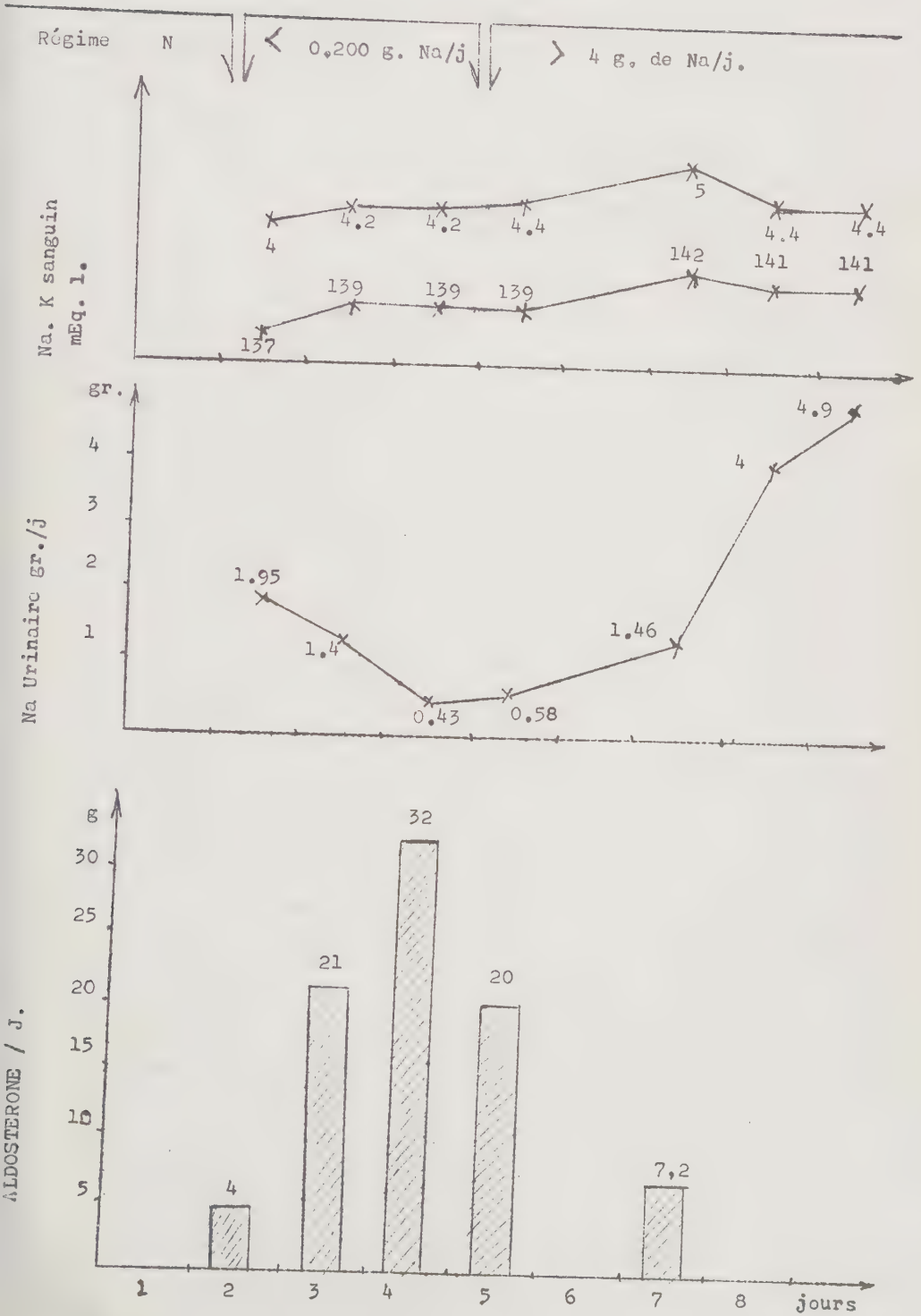
Nous hésitons grandement à classer cette malade dans le cadre des panhypopituitarismes.

- d'une part, elle ne présente à l'heure actuelle aucun déficit stimulinique grave (les 17 céto sont à 6 mg, les 17 O.H. à 3 mg)
- d'autre part, il n'a pas été pratiqué de curage de la cavité hypophysaire, et on a montré récemment que, seule cette technique mettait à l'abri d'une reprise ultérieure de la sécrétion hormonale.

FEMME HYPOPHYSECTOMISEE

Date	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Régime	Na/gr/j.	1.5	0.15	0.16	0.12	1.6	2	1.2	1.3
	K gr/j.	2	2.4	2.2	2.1	2.9	+ cachets de sel (6 gr.)		
						1.8	2.3	3.2	
Urines	Na gr/j.		1.95	1.4	0.43	0.58	1.46	4	4.9
	K gr/j.		1.6	2.1	1.7	1.5	1.1	2.4	2
	Diurèse	1000	500	1200	1600	1000	900	1000	1300
								1800	
Sang	Na mEq/l.		137	139	139	139	142	141	141
	K mEq/l.		4	4.2	4.2	4.4	5	4.4	4.4
Poids		54	53.5	53.2	52.9	53.7	54.5	54.5	54.4
Aldostérone/24h.		4	21	32	20		7.2		

FEMME HYPOPHYSECTOMISEE



En Conclusion

Le panhypopituitarisme vrai est caractérisé par :

- une aldostéronurie extrêmement faible (en dessous de 1 μ g dans nos 2 cas).
- une réponse glandulaire à la restriction sodique non négligeable, quoique nettement inférieure à celle d'une surrénale normale. (10,8 μ g dans le 1er cas, 23 μ g dans le 2^{ème} cas)

Cette atteinte glandulaire plaide en faveur de l'influence de l'hypophyse sur la sécrétion de l'aldostérone. Il semble que l'A.C.T.H. ait, au moins par l'intermédiaire de son action trophique sur la surrénale, une part dans la sécrétion de l'hormone. La sécrétion de l'aldostérone persiste cependant, et cette relative conservation explique peut-être les différences entre le tableau de l'insuffisance surrénale primitive et celui de l'insuffisance secondaire. (discrétion de l'hypotension et des troubles électrolytiques; absence de mélanodermie.)

IV.- ASTHENIES

Dans les asthénies, avec tout ce que ce terme comporte d'imprécision, le chiffre de l'aldostéronurie s'est révélé normal dans tous nos cas :

7 μ g , 8,9 μ g , 8,6 μ g /24 h.

Il est à remarquer que ces 3 malades furent adressés au service avec le diagnostic de maladie d'Addison.

V.- AUTRES INSUFFISANCES GLANDULAIRES

Nous avons pratiqué le dosage dans deux cas disparates.
En voici les résultats.

- chez un garçon de 16 ans, présentant un retard staturo-pondéral important, et une absence de puberté, nous avons trouvé un chiffre d'aldostéronurie légèrement abaissé :

3 μ g.

- chez un garçon de 13 ans présentant un nanisme (âge réel 13 ans, âge mental 13 ans, âge dentaire 11 ans, âge osseux 10 ans, âge pondéral et statural 6 ans) nous avons trouvé un taux également abaissé : 1,3 μ g

Il est à signaler que ce malade n'avait pas d'insuffisance rénale, et que sa surrénale répondait bien à l'A.C.T.H. : en effet, les 17 céto, et les 17 O.H. passaient respectivement de 2,4 et 0,4 à 6 et 8 mg après injection d'A.C.T.H. retard.

ALDOSTÉRONE ET ÉQUILIBRE
ELECTROLYTIQUE DE L'ORGANISME

Il s'agit d'un problème très complexe et actuellement en pleine évolution. Rien de certain ne peut être dit sur ce sujet. Toutes les hypothèses que nous allons soulever peuvent être infirmées par des éléments nouveaux dans un proche avenir, car aucune d'elles n'est cohérente et ne rend compte de tous les faits.

Nous envisagerons successivement :

- 1° - l'équilibre électrolytique du sujet normal
- 2° - les problèmes soulevés par les oedèmes.

I.- L'EQUILIBRE ELECTROLYTIQUE du SUJET NORMAL

A.- Les FAITS :

1°.- LES DEUX HORMONES

L'équilibre électrolytique est sous la dépendance de deux facteurs :

- l'eau
- les électrolytes, et singulièrement le Na

Pour chacun de ces deux éléments peuvent jouer :

- la quantité des ingesta
- la répartition de l'organisme (secteur intra et extra-cellulaire)
- l'importance de l'élimination et tout particulièrement de l'élimination rénale

Or, l'élimination rénale de l'eau est réglée par l'hormone anti-diurétique et l'élimination du sodium par l'aldostérone.

Il apparaît donc que l'équilibre électrolytique de l'organisme est en grande partie fonction de ces deux hormones : aldostérone et pitrénine.

2°.- LE MECANISME DE LA REGULATION

Nous avons vu que l'aldostérone, qui retient le sodium au niveau du néphron (par augmentation de la réabsorption), est sous la dépendance du volume des L.E.C.

- toute ↘ des L.E.C. ↗ la sécrétion de l'aldostérone
- toute ↗ des L.E.C. ↘ la sécrétion de l'aldostérone

L'hormone antidiurétique, qui bloque la diurèse aqueuse (par augmentation de la réabsorption) est sous la dépendance de la pression osmotique du plasma.

- toute ↗ de la P.O. ↗ la sécrétion de l'hormone,
donc diminue la diurèse.

3°.- DEPENDANCE DE CES DEUX HORMONES

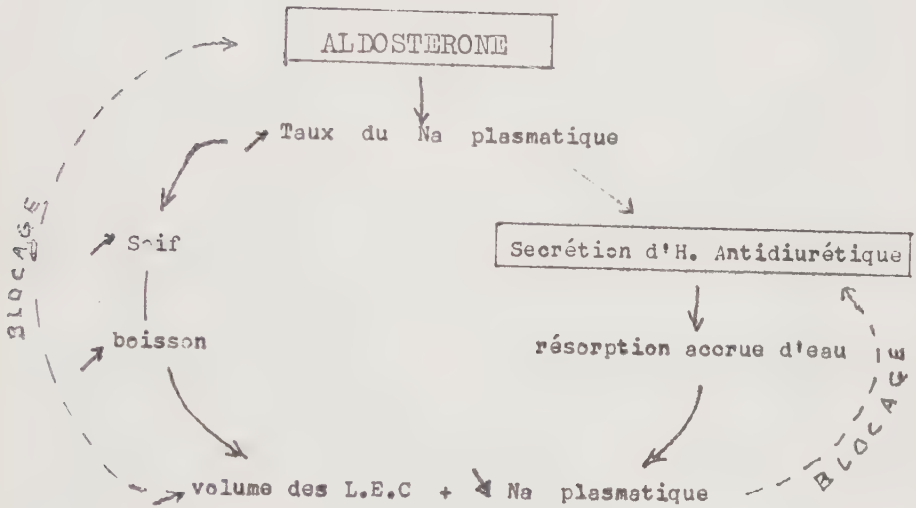
En effet, la sécrétion de l'aldostérone est fonction des liquides extra-cellulaires, qui sont eux mêmes influencés ... par l'hormone anti-diurétique.

Et la sécrétion de pitrénine dépend de la concentration du sodium plasmatique qui est elle-même sous l'influence de l'aldostérone

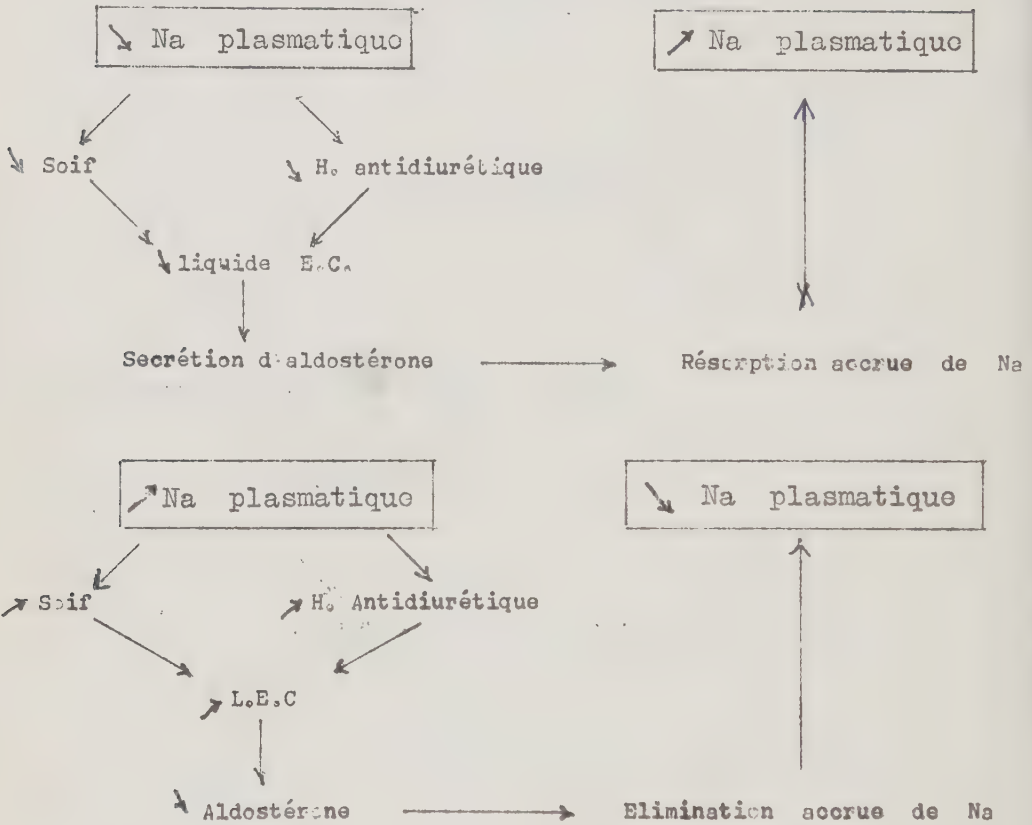
B, - A PARTIR de là PEUVENT ETRE ENVISAGES :

1°.- LA REGULATION DE LA SECRETION DE L'ALDOSTERONE

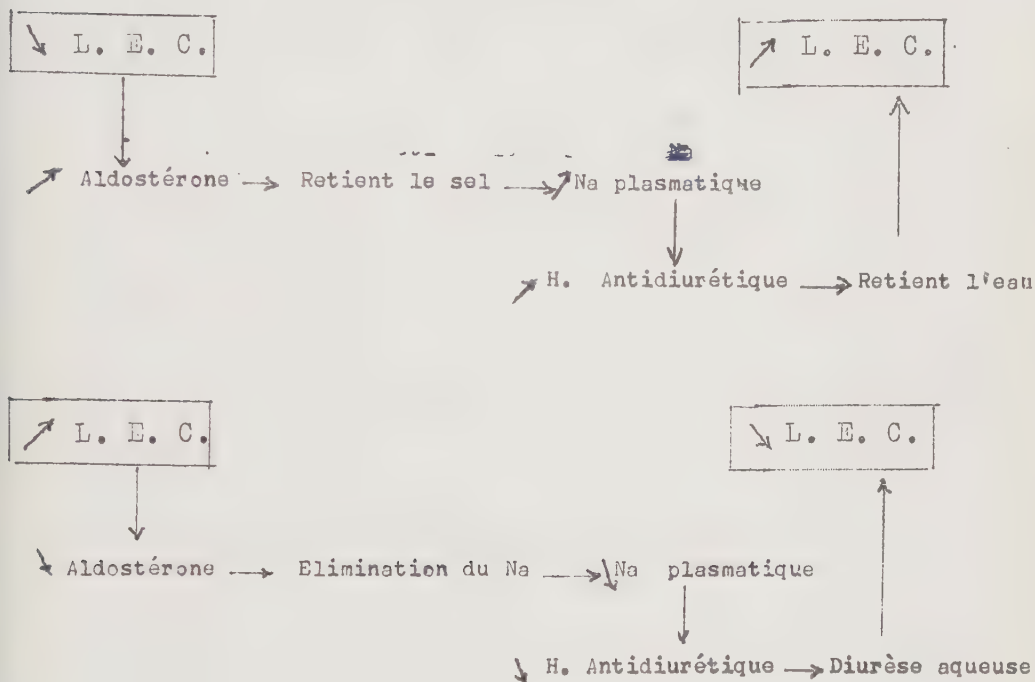
(BARTTER)



2° LA REGULATION DU TAUX DU SODIUM PLASMATIQUE



3°.- LA REGULATION DU VOLUME DES LIQUIDES EXTRA-CELLULAIRES



4°.- Les HYPERALDOSTERONISMES SECONDAIRES SANS OEDEMES :

Les hyperaldosteronismes secondaires sont déclenchés par une déshydratation extra-cellulaire, qu'il s'agisse :

- d'un régime de restriction sodique
- d'une perte en eau et en électrolytes
 - d'origine rénale (diurétique type acétazolamide)
 - d'origine digestive : vomissements ou diarrhée
 - d'origine sudorale.

Dans tous ces cas, l'hyperaldosteronisme apparaît comme une réaction normale de l'organisme.

Le blocage de l'élimination sodique aboutit secondairement à une chute de la diurèse aqueuse. Ainsi, l'organisme retenant l'eau et le sodium rétablit une hydratation normale.

+

+ +

EN RESUME :

Il semble exister une synergie Aldosterone - Hormone anti-diurétique qui contrôle à tout moment l'hydratation de l'organisme et l'isotonie du plasma. Le mécanisme est complexe, mais équilibré. Ainsi :

- au point de vue hydratation, il empêche une déshydratation trop intense et bloque l'apparition d'oedème.
- au point de vue électrolytique, il maintient l'isotonie du plasma :
 - la perte d'eau entraîne une perte de sel
 - la perte de sel déclenche une perte d'eau
 - la rétention d'un de ces éléments amène la rétention de l'autre.

Par exemple :

1°.- La rétention isolée de sodium entraîne la sécrétion d'hormone antidiurétique qui bloque la diurèse aqueuse et accroît le volume des L.E.C. : l'isotonie se rétablit

Secondairement, le blocage de l'aldosterone permettant l'élimination du sodium réduira la sécrétion de pitressine et diminuera la quantité des liquides extra-cellulaires.

2°.- De même, la perte isolée de sodium bloque l'hormone anti-diurétique, réduit les liquides extra-cellulaires, l'isotonie se rétablit.

Secondairement, la réduction de LEC entraîne une sécrétion d'aldosterone puis de pitressine.

Il apparaît donc que le but immédiat de la régulation soit l'isotonie du plasma. Ce n'est que secondairement que l'organisme ramène l'hydratation à un chiffre normal

II, - Les PROBLEMES SOULEVES PAR les OEDEMES

Nous avons vu que les affections avec oedème, qu'il s'agisse d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou de néphrose, s'accompagnent toujours d'une hyperaldostéronurie importante.

Or, si l'on se reporte à la physiologie de l'aldostérone, l'oedème qui est la conséquence d'une hyperhydratation extra-cellulaire, devrait bloquer la sécrétion de l'hormone.

C'est là que toutes les théories de la régulation, du balancement hormone-antidiurétique-aldostérone échappent. Il y a là opposition flagrante avec les données objectives de la clinique et des dosages. Ce qui évidemment remet tout en question.

Toute une série d'hypothèses ont été avancées pour expliquer cette opposition. Nous les envisagerons successivement en montrant leur fragilité.

A. - THEORIE FAISANT JOUER le VOLUME de la MASSE SANGUINE :

L'oedème est caractérisé par une surcharge en eau et en électrolytes de la partie extra-vasculaire des espaces extra-cellulaires. Cette surcharge se fait au dépend du volume circulant. La cause de cette fuite peut être variable :

- hyperpression veineuse
- baisse de la P.O.
- augmentation de la perméabilité capillaire.

De toute façon, on aboutit à la situation : surcharge extra-cellulaire avec déplétion intra-vasculaire.

Or, la sécrétion de l'aldostérone pourrait être sensible non pas tellement au volume des liquides extra-cellulaires qu'à la masse sanguine proprement dite.

Dès lors l'hyperaldostéronisme s'expliquerait facilement.

CATTAN et VESIN (127) qui ont appliqué cette théorie à l'étude des cirrhoses font remarquer que l'accroissement de l'aldostéronurie après ponction d'ascite, quand l'épanchement péritonéal se renouvelle rapidement, plaide en faveur de cette hypothèse.

Comment expliquer la persistance de l'hyperaldostéronisme ?

Probablement, par la pérennisation du facteur déclenchant qui entretient la fuite plasmatique.

fuite plasmatique — chute de la masse sanguine — Hyperaldostéronisme
↓
OEdème

De plus, toute baisse anormale de la masse circulante favoriserait l'hyperaldostéronisme, et par là l'augmentation des oedèmes. Ainsi, s'expliquerait la fréquence de la succession lors des cirrhoses : hémorragies digestives, puis oedème.

Dans ce système, la disparition des oedèmes n'aura lieu que si la cause primitive de la fuite plasmatique cesse de jouer.

En fait, si une telle théorie reste logique dans les cirrhoses, les néphroses, qui s'accompagnent d'une diminution du volume circulant, elle ne saurait en aucun cas s'appliquer aux insuffisances cardiaques et aux grossesses qui s'accompagnent toujours d'une augmentation de la masse sanguine.

3. THEORIE FAISANT JOUER LE TAU₊ du SODIUM PLASMATIQUE :

Dans cette théorie, il faut admettre :

- 1°.- que le primum movens des oedèmes est une rétention isolée d'eau précédant l'hypersecretion de l'aldostérone (ce qui coïncide avec le fait que les hyperaldostéronismes primaires authentiques ne sont jamais accompagnés d'oedème, et que les injections d'aldostérone à l'animal n'ont jamais entraîné de rétention hydrique.)

On aboutit alors à la situation : hyperhydratation extra-cellulaire avec baisse de la natrémie.

- 2°.- que la sécrétion d'aldostérone est sensible aux variations du sodium plasmatique, et non à celles du volume des liquides extra-cellulaires.

L'organisme tenterait alors de rétablir l'isotonie de ces liquides extra-cellulaires par une hypersecretion d'aldostérone.

Cette théorie s'applique bien aux cirrhoses, aux insuffisances cardiaques, et aux néphroses, mais est en opposition formelle avec les expériences de BARTTER.

Elle rendrait assez bien compte également de l'hyperaldostéronisme de la grossesse. Lors de la gestation en effet, on pourrait admettre que la rétention primaire d'eau est sous la dépendance de la sécrétion considérable d'oestrogène et de progestérone. L'organisme rétablirait secondairement son osmolarité par un hyperaldostéronisme.

En somme, si l'on voulait reprendre le problème d'une manière plus générale, il semblerait exister deux types d'hyperhydratation :

- 1°.- L'hyperhydratation équilibrée, c'est-à-dire s'accompagnant de rétention de sodium. Elle bloquerait la sécrétion d'aldostérone. C'est ce que l'on voit chez le sujet normal.
- 2°.- L'hyperhydratation sans rétention concomitante de sodium. Elle déclencherait la sécrétion dans le but de rétablir l'osmolarité. C'est ce que l'on voit au cours des oedèmes.

Il reste à trouver la cause de la rétention primitive d'eau : en dehors de la grossesse, nous ne savons rien sur ce sujet.

C., 225 THEORIE FAISANT JOUER leur ROLE ESSENTIEL
à un TROUBLE DU METABOLISME de l'ALDOSTERONE ;

- soit qu'il s'agisse d'une sécrétion exagérée de l'hormone
- soit plutôt qu'il s'agisse d'une faillite de sa destruction hépatique.

Cette absence de destruction hépatique paraît plausible en cas de cirrhose et d'insuffisance cardiaque.

En effet :

- 1°.- les coupes de foie cirrhotique se sont révélées incapables de détruire l'aldostérone comme les coupes de foie sain (12)
- 2°.- Lors des cirrhoses, après la crise polyurique qui marque la stabilisation de l'affection, l'aldostéronurie ne revient pas en général à un chiffre normal. Il en est de même dans l'insuffisance cardiaque.

Il existerait donc au départ un hyperaldostéronisme relatif qui, par réactions en chaîne, entraînerait rétention de sodium, puis rétention d'eau.

Contre cette théorie, il faut inscrire :

- 1°.- les expériences de BARTTER qui ont montré que le fonctionnement de la sécrétion de l'aldostérone est sensiblement normal dans les cirrhoses et les insuffisances cardiaques.
- 2°.- le fait que les hyperaldostéronismes primaires ne s'accompagnent jamais d'œdème. Cette objection n'est d'ailleurs pas absolue car il n'existe aucune commune mesure entre le taux de l'aldostéronurie des hyperaldostéronismes primaires (autour de 25 à 35 μg), et ceux trouvés dans les cirrhoses et les insuffisances cardiaques (qui sont couramment au-dessous de 80 μg).

EN CONCLUSION

Aucune de ces théories ne rend compte de tous les faits. D'ailleurs, le métabolisme électrolytique de l'organisme dépend de nombreux autres facteurs, quand cela ne serait que

- 1°.- de la membrane cellulaire dont la physiologie nous reste actuellement inconnue, et dont le rôle est certainement considérable.
- 2°.- des autres hormones surrénales agissant dans le même sens que l'aldostérone, mais à des degrés moindres : telle la cortisone et l'hydrocortisone. (nous avons vu que l'hyperproduction d'hydrocortisone de certains cushing peut à elle seule expliquer les œdèmes présentés par ces sujets.)

Cependant, on peut retenir de cette étude :

- 1°.- que la théorie qui semble actuellement le plus près de la réalité est celle des œdèmes primitifs, avec hyperaldostéronisme secondaire. A ce mécanisme, s'ajouterait pour les cirrhoses et les insuffisances cardiaques une faillite de la destruction hépatique de l'hormone.
- 2°.- que si l'hyperaldostéronisme est incapable de déclencher l'apparition d'œdèmes il paraît favoriser leur prolongation.

A ce propos, on peut se demander si le régime sans sel, s'il est trop sévère, et trop prolongé, ne va pas à l'encontre du but recherché.

On connaît en effet, dans le cadre des oedèmes cardiaques, des cas qui s'accompagnent d'une baisse importante de la natrémie. Ces cas sont aggravés par régime désodé, et améliorés grandement par la reprise d'une alimentation salée.

Il se pourrait que chez ces malades, il existe un hyperaldostéronisme considérable, cédant à la reprise de l'ingestion sodique.

.....

CONCLUSIONS

Grâce à une méthode mise au point par le Dr J.D. ROMANI, nous avons dosé l'aldostéronurie chez de nombreux sujets dans le service du Docteur ALBEAUX-FERNET à l'hôpital LAENNEC.

Voici nos résultats :

- 1°.- Chez le sujet sain, soumis à un régime normalement salé, nous avons trouvé une aldostéronurie de base oscillant autour de $6,9 \mu\text{g}$ avec comme extrêmes 3 et $9 \mu\text{g}$. L'aldostéronurie de l'enfant s'est révélée également non négligeable et comparable à celle de l'adulte.
- 2°.- Dans un cas de syndrome de CUSHING, l'aldostéronurie s'est révélée indosable.
- 3°.- Un régime de restriction sodique (moins de 200 mg de sodium par jour), entraîne une réponse immédiate de la sécrétion tant chez le sujet normal, que chez les obèses, et les panhypopituitaires.

Cette hyperaldostéronurie tend à s'atténuer spontanément au bout de quelques jours et est bloquée rapidement par une surcharge saline.
- 4°.- Chez les obèses nous avons trouvé une sécrétion d'aldostérone perturbée. Dans tous nos cas, l'aldostéronurie de base s'est révélée à la limite supérieure de la normale, et dans deux cas, un régime de restriction sodique a entraîné une montée exagérée de l'aldostéronurie.
- 5°.- Dans les grossesses nous avons noté une élévation progressive de l'excrétion, avec chute brutale, juste avant le travail. Dans un cas de vomissements incoercibles, l'aldostéronurie s'est révélée très élevée. Elle était également augmentée dans un cas de grossesse avec rétention d'eau.
- 6°.- Dans les insuffisances cardiaques, nous avons noté une augmentation considérable de l'aldostéronurie chez les malades présentant un anasarque.

Cette hyperaldostéronurie a semblé s'atténuer lors de la crise polyurique, cependant le chiffre de l'aldostérone urinaire n'est jamais revenu à la normale. Dans un cas d'insuffisance cardiaque sans oedème, l'aldostérone était normale.

7°.- Les mêmes constatations sont valables pour les cirrhoses :

- forte aldostéronurie dans les cirrhoses avec oedème
- chute de l'aldostéronurie lors de la crise polyurique avec stabilisation à un chiffre à la limite supérieure de la normale.

Par contre, dans une cirrhose avec ascite, mais sans oedème, l'aldostéronurie était à un taux normal. Elle monta considérablement après ponction d'ascite.

8°.- Dans les hypertensions artérielles, nous avons trouvé :

- un taux normal
- un taux à la limite supérieure de la normale
- un cas d'hyperaldostéronurie chez un malade présentant une insuffisance cardiaque.

9°.- Dans un cas de néphrose lipoïdique chez l'enfant, avec anasarque, l'aldostéronurie était très augmentée.

Il en était de même dans deux cas de néphrites.

10°.- Nous avons étudié 4 cas de maladie d'Addison traitée

- dans 2 cas l'aldostérone était indosable
- dans 2 cas, elle était subnormale.

Les deux premières observations correspondaient à des Addison difficilement équilibrés, et mal stabilisés. Les deux autres malades avaient repris une vie normale.

Dans tous nos cas d'asthénie sans insuffisance surrénale, l'aldostéronurie s'est révélée normale.

11°.- Enfin, dans 2 cas de panhypopituitarisme (maladie de SHEEHAN), nous avons trouvé :

- un chiffre de base très abaissé.
- une réponse à un régime désodé nette, quoique inférieure à la normale.

Dans un deuxième chapitre, nous avons essayé de replacer l'aldostérone dans le cadre de l'équilibre électrolytique de l'organisme, et de discuter le mécanisme des hyperaldostéronismes secondaires.

Chez les sujets normaux, la place de l'aldostérone semble assez bien précisée. Conséquence de la déshydratation extra-cellulaire, elle tend à lutter contre celle-ci. En coordination avec l'hormone anti-diurétique, elle règle l'hydratation de l'organisme grâce à un mécanisme complexe, mais qui semble cohérent.

Il n'en est malheureusement pas de même quand on envisage les hyperaldostéronismes des oedèmes. Il existe une opposition apparente entre l'hyperhydratation des oedèmes, et l'augmentation de l'aldostéronurie. Toutes les hypothèses avancées pour tourner ce paradoxe se sont révélées jusqu'à présent impuissantes à expliquer tous les faits.

De toute façon, il ne semble pas que l'hyperaldostéronurie rencontrée dans ces cas soit la cause première des oedèmes, tout au plus peut-elle en expliquer la pérénisation. L'hyperaldostéronisme apparaît plutôt comme la conséquence d'une rétention primitive d'eau ou d'une fuite plasmatique.

En fait, le problème de l'équilibre électrolytique du sujet sain et de l'oedémateux reste actuellement encore peu connu. De nombreux facteurs jouent à côté de l'aldostérone et de la pitressine, et la physiologie de l'aldostérone elle-même n'est pas précisée avec certitude.

La découverte de l'aldostérone a-t-elle permis de faire un pas décisif ?

- Oui, quand on envisage la physiologie du sujet normal, car il semble bien que l'on possède la véritable hormone de rétention sodique.

- Non, quand on passe au pathologique : d'une part, si le syndrome d'hyperaldostéronisme primaire représente une acquisition importante, il faut bien reconnaître qu'il est exceptionnel (12 cas publiés jusqu'à présent.) D'autre part, dans les oedèmes, l'hyperaldostéronurie n'explique pas la rétention hydrique elle-même.

VU & PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de
PARIS :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine :
L. B I N E T

J. SARRAILH

Le Président de la
Thèse :
M O R E A U

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- ALBEAUX - FERNET (M) et ROMANI (J.D.) - La détermination de l'aldostérone en estrados normales y patologicas.
Rev. Iber. Endocr. 1956, 3, 627.
- 2.- AXELRAD (B.J.), CATES (J.E.), JOHNSON (B.B.) et LUETSCHER (J.A.)
Aldosterone in urine of normal man and patients with edema.
Its increased recovery after hydrolysis with acid and with beta-glucuronidase.
Brit. Med. J., 1955, 1. 196
- 3.- AXELRAD (B.J.), JOHNSON (B.B.) and LUETSCHER (J.A.)
Factors regulating the output of sodium-retaining corticoid of hyman urine.
J. Clin. Endoc. 14, 783, 1954
- 4.- AXELRAD (B.J.) et LUETSCHER (J.A.)
Adrenal cortical activity in normal men on diet of low sodium content.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 916
- 5.- BARTTER (F.C.) The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain diseases states.
Metabolism, 1956, 5, 369
- 6.- BARTTER (F.C.), LIDDLE (G.W.), DUNCAN (L.E.), BARBER (J.K.), et DELEA (C.)
The regulation of aldosterone secretion in man; the role of fluid volume
J. Clin. Invest., 1956, 35, 1306.
- 7.- BAULIEU (E.E.) de VIGAN (M.) et JAYLE (F)
Dosage de l'aldostéronurie dans divers types d'hypercorticisme surrénalien.
Soc. Fr. Endocr., 1956 (séance du 26 Janvier),

- 8.- BECK (J.C.), DYRENFURTH (L.), GIROUD (C.), et VENNING (E.H.)
Observations on regulation mechanism of aldosterone
secretion in man.
A.M.A. Arch. Int. Med., 1955, 36, 463
- 9.- BECK (J.C.), GIROUD, (C.P.), DYRENFURTH (I.) et VENNING (E.H.)
The metabolic effects of intravenously administered
aldosterone in a totally adrenalectomised human
Canad J. Biochem. Physiol., 1955, 33, 884
- 10.- BROWNE (J.S.L.), BECK (J.C.), DYRENFURTH (J.), GIROUD (C.J.P.)
HAWTHORN (A.B.), JOHNSON (L.G.), MAC-KENZIE (K.R.), VENNING (E.H.)
Ciba fondation colloquia on endocrinology, 8.505.1955
- 11.- Mc. CALL (M.F.), et SINGER (B.)
Studies in nephrosis : chemical corticoids salt retaining
factor and effect of ACTH.
J. Clin. Endocr., 1953.13.1157
- 12.- CHART (J.J.), GORDON (E.S.), HELMER (P.) et LESHER (M.)
Metabolism of salt retaining hormone by surviving liver
slices.
J. Clin. Invest. 1956.35.254
- 13.- CHART (J.J.) et SHYPPLEY (E.S.)
The mechanism of sodium retention in cirrhosis of the liver
J. Clin. Invest. 1953.32.560
- 14.- CHART (J.J.) SHIPLEY (E.G.), GORDON (E.S.)
Evidence for a sodium retaining factor in toxemia of
pregnancy
Pro. Soc. Exper. Biol. et Med., 78.244.1951
- 15.- CONN (J.W.) Primary aldosteronism
J. Lab. Clin. Med., 1955.45.6 et 661
- 16.- CONN (J.W.) Aldosterone in clinical medicine; past, present and
future.
Arch. Int. Med., 1956.2.135.144.
- 17.- CONN (J.W.) et LOUIS (L.H.)
Primary aldosteronism; new clinical entity
Tr. Z.Am. Physic., 1955.68.215
- 18.- COPE (C.L.) et LLaurado (J.G.)
The occurrence of electrocortin in human urine
Brit. Med. J., 1954.4874.1290

- 19.- Mc CULLAGH (E.P.)
Primary aldosteronism and adrenal tumor
Year Book Endocrinology, 1955,1956, P.181
- 20.- DEANE (H.W.), SHAW (J.H.) et GREEP (R.O.)
The effect of altered sodium and potassium intake on the width
and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal
cortex.
Endocrinology, 1948,43,133.
- 21.- DECOURT (J.) - Les hyperaldosteronismes. A propos d'une observation
personnelle.
Sem. Hop. Paris. - 1956,32,2374.
- 22.- DECOURT (J.), MICHARD (J.B.), BAULIEU (E.), MAZALTON (A.),
Mme DEBRAY.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1955,71,383.
- 23.- de GENNES (L.) et DELTOUR (G.)
L'aldosterone, nouveau corticoïde cortico-surrénal.
La Presse Médicale, 1954, 62,1752.
- 24.- DESAULLES (P.), SCHULLER (W) et MEIER (R.).
Schweiz. Med. Woch. 1953,83,1088.
- 25.- DESAULLES (P.), SCHULER (W.) et MEIER (R.)
Vergleich der Wirkung des Aldosterons auf das Fremdkörpergranulom
der Ratte mit derjenigen von Cortexon, Corticosteron, Cortison
und Hydrocortison.
Experientia, 1955, 11, 68
- 26.- DESAULLES (P.), TRIPOD (J.) et SCHULER (W.).
Wirkung von Elektro cortin auf die Elektrolyt und Wasser
ausscheidung im Vergleich zu Desomycorticosteron.
Schweiz. Med. Wochschr., 1953, 83, 1088.
- 27.- DORET (J.P.) - Hypersecretion d'aldosterone dans le syndrome et la
maladie de Cushing.
Semaine des Hopitaux 1956, N° 57, P.2925.
- 28.- DUNCAN (L.E.), LIDDLE (G.W.) et BARTTER (F.C.).
The effect of changes in body sodium on extra-cellular fluid
volume and aldosterone and sodium excretion by normal and
oedematous men.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 1299.

- 29.- FAIRRIARD (A.), MULLER (A.F.), NEHER (R.), MACH (R.S.)
Etude des variations de l'aldostéronurie sous l'effet de surcharges en potassium et de déperditions rénales et extra-rénales de sel et d'eau.
BALE, Journal Suisse de Médecine, 85-50, 1218 - 1220, 1955
- 30.- FALBRIARD (Z.), MULLER (A.F.), CRABBE (J.), DUCKERT (A.).
Congrès Suisse de Médecine Interne, 15 Mai 1955.
Helv. Med. Acta. 22, 495, 1955.
- 31.- FARRELL (G.L.), BANKS (R.C.), et KOLETISKY (S.).
The effect of corticosteroid injections on aldosterone secretion. Endocrinology, 1956, 58, 104.
- 32.- FARRELL (G.L.), RAUSCHKOLB (E.W.), et KOLETISKY (S.).
Secretion of aldosterone by hypophysectomised dogs.
J. Clin. Endocr., 1955, 15, 852.
- 33.- FARRELL (G.L.), RAUSCHKOLB (E.W.) et ROYCE (P.C.)
Secretion of aldosterone by the adrenal of the dog (effects of hypophysectomy and A.C.T.H.)
Am. J. Physiol., 1955, 132, 269.
- 34.- FARRELL (G.L.), et RICHARDS (J.B.)
Isolation of a potent sodium-retaining substance from adrenal venous blood of the dog.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1953, 93, 628.
- 35.- FOYE (L.V.) et FEICHTMEIR (T.V.).
Adrenal cortical carcinoma producing solely mineralo-corticoid effect.
Am. J. Med., 1955, 19, 966.
- 36.- GAUNT (R.), GORDON (A.S.), RENZI (A.A.), PADAWER (J.), FRUHMANN (G.J.) et GILMAN (M.).
Biological studies with electrocortin (aldosterone).
Endocrinology, 1954, 55, 236.
- 37.- GAUNT (R.), RENZI (A.A.) et CHART (J.J.).
Aldosterone - A review.
J. Clin. Endocr. 1955, 15, 621.
- 38.- GORDON (E.S.), CHART (J.J.), HAGEDORN (D.) and SHIPLEY (E.G.).
Mechanism of sodium retention in pre-eclamptic toxemia.
Obst. and Gynec. 4, 39, 1954.
- 39.- GORNALL (A.G.) et GWILLIAM (G.).
Aldosterone excretion in various clinical states
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 950.

- 40.- GORNALL (A.G.), GWILLIAM (G.) et HALL (A.E.).
Microchemical estimation of aldosterone in urine.
J. Clin. Endocri., 1955, 15, 886.
- 41.- GREEP (R.O.) et DEANE (H.W.).
The cytology and cytochemistry of the adrenal cortex.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1949, 50, 566.
- 42.- GRIBOFF (S.L.), WIENER (R.), EISENBERG (J.), IANNAcone (L.) et SOFFER (L.J.).
Metabolic studies with aldosterone in a patient with Addison's disease and in a normal subject.
Metab., 1955, 4, 289.
- 43.- GROSS (F.), et GYSEL (H.).
The action of electrocortin in the adrenalectomised dog.
Acta Endocr., 1954, 15, 199.
- 44.- GROSS (F.), LOUSTALOT (P.) et MEIER (R.).
Vergleichende Untersuchungen über die hypertensive Wirkung von Aldosteron und Desoxycorticosteron.
Experientia, 1955, 11, 67.
- 45.- GRUNDY (H.M.), SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.) et WOODFORD (M.).
Further studies of the properties of a highly active mineralocorticoid. Acta Endocr., 1952, 2, 199.
- 46.- HARMAN (R.E.), HAM (E.A.), de YOUNG (J.J.), BRINK (N.G.) et SARETT (L.H.).
Isolation of aldosterone (electrocortine).
J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 5035.
- 47.- HETZEL (B.S.), Mc SWINEY (R.E.), MILLS (I.H.), et PRUNTY (F.T.G.).
Observations on the effects of aldosterone in man.
J. Endocr., 1956, 13, 112.
- 48.- JACOB (J.) et RISSI (E.).
L'aldosterone.
Therapie. 1956, 11, 1219.
- 49.- JOHNSON (B.B.), AXELRAD (B.J.), CATES (J.E.) et Coll.
J.C lin. Endocrinol. and Metab. 1954, 14, 813.
- 50.- JOHNSON (B.J.), LIEBERMAN (A.H.), PATRICK (J.) et MULROW (P.J.).
Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium.
J. Clin. Endocrine., 1956, 16, 953.

- 51.- KAHNT (F.W.), NEHER (R.) et WETTSTEIN (A.).
Umwandlung von radioaktiven Cortexon in Aldosteron durch
Nebennieren-Enzyme.
Experientia, 1955, 11, 446.
- 52.- KEKWICK (A.) et PAWAN (G.L.S.).
Oral aldosterone (effect in a case of Addison's disease).
Lancet, 1954, 267 (II), 162.
- 53.- LARAGH (J.H.) et STOERK (H.C.).
On the mechanism of secretion of the sodium-retaining
hormone (aldosterone) within the body.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 913.
- 54.- LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), HIOCO (D.), DELAVILLE (M.).
Forme minérale pure de la maladie d'Addison à type d'hy-
po aldosteronisme.
Presse Médicale 1956, 34, 801.
- 55.- LIDDLE (G.W.), BARTTER (F.C.), DUNCAN (L.E.), BARBER (J.K.)
et DELEA (C.).
Mechanism regulating aldosterone production in man.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 949.
- 56.- LIDDLE (G.W.), DUNCAN (L.E.) et BARTTER (F.C.).
Dual mechanism regulating adrenocortical function in man.
Am. J. Med., 1956, 380.
- 57.- LLAURADO (J.G.)-Increased excretion of aldosterone immediately
after operation.
Lancet, 1955, I., 1295.
- 58.- LLAURADO (J.G.) - Further studies ont the excretion of aldoste-
rone following surgical trauma.
Proc. Univ. Otago. Med. School., 1955, 33, 19.
- 59.- LLAURADO (J.G.), NEHER (R.), WETTSTEIN (A.).
Chemical identification of aldosterone in post-operative urine.
Clin. Chim. Acta., 1956, 1, 236.
- 60.- LUETSCHER (J.A.) et AXELRAD (B.J.).
Sodium retaining corticoid in the urine of normal children and
adults, and of patients with hypoadrenalism or hypopituitarism.
J. Clin. Endocr., 1954, 14, 1086.
- 61.- LUETSCHER (J.A.) et AXELRAD (B.J.).
Increased aldosterone output during sodium deprivation in
normal men.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1954, 87, 650.

- 62.- LUETSCHER (J.A.) et CURTIS (R.H.).
Observations on aldosterone in human urine.
Fed. Proc., 1955, 14, 746.
- 63.- LUETSCHER (J.A.) et CURTIS (R.H.).
Aldosterone : observations on the regulation of sodium and potassium balance.
Ann. Int. Med., 1955, 43, 658.
- 64.- LUETSCHER (J.A.), et DEMING (Q.B.).
Treatment of nephrosis with cortisone.
J. Clin. Invest., 1950, 29, 1576.
- 65.- LUETSCHER (J.A.), DOWDY (A.), HARVEY (J.), NEHER (R.) et WETTSTEIN (A.).
Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a child with the nephrotic syndrome.
J. Biol. Chem., 1955, 217, 505.
- 66.- LUETSCHER (J.A.) et JOHNSON (B.B.).
Chromatographic separation of the sodium retaining corticoid from the urine of children with nephrosis, compared with observations on normal children.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 276.
- 67.- LUETSCHER (J.A.) et JOHNSON (B.B.).
Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults, in relation to sodium balance and oedema.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1441.
- 68.- LUETSCHER (J.A.), JOHNSON (B.B.), AXELRAD (B.J.), CATES (J.E.) et SALA (G.).
Apparent identity of electrocortin with the sodium-retaining corticoid from human urine.
J. Clin. Endocr., 19, 54, 14, 812.
- 69.- LUETSCHER (J.A.), NEHER (R.), et WETTSTEIN (A.).
Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient.
Experientia, 1954, 10, 456.
- 70.- LUETSCHER (J.A.), NEHER (R.), et WETTSTEIN (A.).
Isolation of crystalline aldosterone from urine of patients with congestive heart failure.
Experientia, 1956, 12, 22.

- 71.- MACH (R.S.), FABRE (J.), DUCKERT (A.), BORTH (R.) et DUCOMMUN (P.)
Action clinique et métabolique de l'aldosterone (electrocotine)
J. Suisse Med., 1954, 84, 407.
- 72.- MACH (R.S.), FABRE (J.), MULLER (A.F.) et NEHER (R.).
Oedèmes par rétention de chlorure de sodium avec hyper-
aldosteronurie.
Schweiz. Med. Wehnschr., 1955, 85, 1229.
- 73.- MACH (R.S.), MACH (E.) et FABRE (J.).
L'aldosterone. Effets biologiques et cliniques.
Sem. Hop. Paris., 1955, 31, 67.
- 74.- MADER (I.J.) et ISERI (L.T.).
Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and
tetany due to hypersecretion of corticosterone-like minera-
locorticoid.
Am. J. Med., 1955, 19, 976.
- 75.- MARTIN (J.D.) et MILLS (J.H.)
Aldosterone excretion in normal and toxæmic pregnancies
Brit. Med. J. 1956, 4992, 571.
- 76.- MATTOX (V.R.), MASON (H.L.), et ALBERT (A.).
Isolation of a sodium-retaining substance from beef adrenal
extracts.
Proc. Mayo. Clin.. 1953, 28, 569.
- 77.- MATTOX (V.R.), MASON (H.L.), et ALBERT (A.).
Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 1955, 28, 569.
- 78.- MOOLENAAR (A.J.) Chemical estimation of aldosterone in urine.
Lancet, 1956, (sept. 15), 556.
- 79.- de MOOR (P.), DEVIS (R.), DUBOS (J.) VAN EK
Un cas d'hypertorticisme mixte (aldosterone et cortisone)
par hyperplasie cortico-surrénalienne.
Soc. Néerlandaise et Belge d'endocrinologie. Annale endocrin.
Juillet 56, T. 17. N° 2.
- 80.- MULLER (A.F.) et ENGEL (E.).
Etude comparative entre l'aldosterone et la cortexone chez
l'addisonien et le sujet normal.
Hel. Med. Acta., 1955, 22, 490.

- 81.- MULLER (A.F.), MACH (E.) et NAEGLI (H.).
comparison of the effect of aldosterone and cortexone (desoxycorticosterone) on electrolyte excretion in man.
Acta Endocr., 1955, 20, 113.
- 82.- MULLER (A.F.), RIONDEL (A.M.) et MACH (R.S.).
control of aldosterone excretion (by changes in volume of body fluids)
Lancet, 1956, 270, 831.
- 83.- NEHER (R.) et WETTSTEIN (A.).
Physicochemical detection and measurement of aldosterone in body fluids and tissues.
Acta Endocr., 1955, 18, 386.
- 84.- NEHER (R.) et WETTSTEIN (A.).
Physicochemical estimation of aldosterone in urine.
J. Clin. Invest. 1956, 35, 800.
- 85.- NOWACZYNSKI (W.), GENEST (J.), STEYERMARK (P.), ROIW (E.) et LEMIEUX (G.).
Isolation of aldosterone and a related steroid from the urine in a case of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 956.
- 86.- PRADER (A.), SPAHR (A.) et NEHER (R.).
Increased aldosterone excretion in congenital adrenogenital syndrome, contribution to its pathogenesis.
Schweiz. Med. Wchnschr., 1955, 85, 1085.
- 87.- PRUNTY (F.T.G.), Mc SWINEY (R.R.), MILLS (I.H.) et SMITH (M.A.).
The effects of aldosterone in Addison's disease and adrenal pseudo-hermaphroditism.
Lancet, 1954, 267 (II), 620.
- 88.- RENZI (A.A.), GILMAN (M.), et GAUNT (R.).
A.C.T.H., suppressing action of aldosterone.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1954, 87, 144.
- 89.- RENZI (A.A.), RENZI (M.), CHART (J.J.) et GAUNT (R.).
The effects of aldosterone and other steroids on water intoxication and renal functions.
Acta Endocr., 1956, 21, 47.
- 90.- ROMANI (J.D.). Action de la cortisone et de la desoxycorticosterone sur la morphologie des lipides du cortex surrénal.
C.R. de la Soc. Biol., 1952, 146, 1841.

- 91.- ROMANI (J.D.). Etude des glycoprotéines au niveau des ganglions lymphatiques du rat et du cobaye. Action des corticoïdes pro-inflammatoires (cortexone et aldosterone).
C.R. de la Soc. Biol., 1955, 149, 1127.
- 92.- ROMANI (J.D.). Les hormones pro-phlogistiques : essai d'interprétation de leur action morphogène sur l'inflammation focale.
Gaz. Hop. 1956, 128, 283.
- 93.- ROMANI (J.D.). Etude fractionnée des catabolites urinaires des corticoïdes. Données biochimiques et déductions pratiques
Sem. Hop. Paris (Path. et Biol.), 1956, 18, 1635.
- 94.- ROMANI (J.D.) Etude des métabolites urinaires des corticoïdes chez l'homme. Identification et étude quantitative, par chromatographie sur papier, de l'aldosterone dans les urines.
C.R. de la Soc. Biol. 1956, 150.
- 95.- ROMANI (J.D.) et ALBEAUX-FERNET (M.).
Le dosage de l'aldosterone à l'état normal et dans divers états pathologiques.
C.R. Soc. Med. Hop. Paris, séance du 25 Janv. 1957.
- 96.- ROSENBERG (E.), ROSENFELD (G.), UNGAR (F.) et DORFMAN (R.I.).
Conversion of steroids to aldosterone-like material.
Endocrinology, 1956, 58, 708.
- 97.- ROSENFELD (G.), ROSENBERG (E.), UNGAR (F.) et DORFMAN (R.I.).
Regulation of the secretion of aldosterone-like material.
Endocrinology, 1956, 58, 255.
- 98.- SALA (G.) et LUETSCHER (J.A.),
The effect of sodium-retaining corticoid, electrocortin, desoxycorticosterone and cortisone on renal function and excretion of sodium and water in adrenalectomised rats.
Endocrinology, 1954, 55, 516.
- 99.- SCHULER (W.), DESAULLES (P.), et MEIER (R.).
Electrocortin-wirkung im glycoentest.
Experientia, 1954, 10, 142.
- 100.- SIMPSON (S.A.) et TAIT (J.F.).
The nature of the circulating hormones of the adrenal cortex in man.
Arch. Midw. Hosp. 1953, 3, 209.

- 101.- SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.) et BUSH (I.E.).
The secretion of salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex.
Lancet, 1952, 263, 226.
- 102.- SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.), WETTSTEIN (A.); NEHER (R.),
VON EUW (J.) et REICHSTEIN (T.).
Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.
Experientia, 1953, 2, 333.
- 103.- SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.), WETTSTEIN (A.), NEHER (R.),
VON EUW (J.), SCHINDLER (O) et REICHSTEIN (T.).
Aldosteron. Isolierung und Eigenschaften. Über bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte stoffe.
Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 1163.
- 104.- SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.), WETTSTEIN (A.), NEHER (R.),
VON EUW (J.), SCHLINDER (O.), et REICHSTEIN (T.)
Experimentia (Bâle), 10, 132, 1954.
- 105.- SINGER (B.) et STACK-DUNNE (M.P.).
Secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal
Nature, 1954, 174, 790.
- 106.- SINGER (B.), et VENNING (E.H.).
Method of assay of a sodium-retaining factor in human urine.
Endocrinology. 1953, 52, 623.
- 107.- SINGER (B.) et WENER (J.).
Excretion of sodium-retaining substances in patients with congestive heart failure.
Am. Heart J. 1955, 45, 795.
- 108.- SOFFER, EISENBERG, IANACCONE, GABRILOVE.
Ciba foundation colloquia on endocrinology, 8, 487, 1955.
- 109.- SPAULDING (W.P.), QILLE (W.A.) and GORNALL (A.G.).
Mineralocorticoid-like disturbance, associated with adrenal metastases from a bronchogenic carcinoma.
Ann. Int. Med. 42, 444, 1955.
- 110.- STREETEN (D.H.P.) CONN (J.W.), LOUIS (L.) FAJANS (S.S.), SELTZER (R.S.), JOHNSON (R.D.), GITTLER (R.D.) and DUDE (A.H.).
Secondary aldosteronisms. The metabolic and adrenocortical responses of normal men to high environmental temperatures
J. Lab. et Clin. Med. 1956.

- 111.- SWINGLE (W.W.), BEN (M.), MARXWEL (R.), BAKER (C.), FEDOR (E.)
et BARLOW (G.).
Effect of the sodium retaining factor of the adrenal
cortex upon serum electrolytes of adrenalectomised dogs.
Endocrinology, 1954, 54, 698.
- 112.- SWINGLE (W.W.), MARXWEL (R.), BEN (M.), BAKER (C.), LE BRIE (S.J.)
et EISLER (M.).
A comparative study of aldosterone and other adrenal
steroids in adrenalectomised dogs.
Endocrinology, 1954, 55, 313.
- 113.- SWINGLE (W.W.), MARXWEL (R.), BEN (M.), BAKER (C.), LE BRIE (S.J.),
et EISLER (M.).
Effect of aldosterone and desoxycorticosterone on
adrenalectomised dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1954, 86, 147.
- 114.- TAIT (J.F.), SIMPSON (S.A.) et GRUNDY (H.M.).
The effect of adrenal extract on mineral metabolism.
Lancet, 1952, 262, 122.
- 115.- THORN (G.W.), RENOLDS (A.E.), MORSE (W.I.), GOLDFIEN (A.), et
REDDY (W.J.).
Highly potent adrenal cortical steroids; structure and
biologic activity.
Ann. Int. Med. 1955, 43, 979.
- 116.- VAN BUCHER (F.S.P.), DOORENBOS (H.), ELINGS (H.S.).
Primary aldosteronism due to adrenocortical hyperplasia.
Lancet 1956, 271, 335.
- 117.- VENNING (E.H.), BECK (J.C.), DYRENFURTH (L.), et GIROUD (C.J.P.)
Studies on the excretion of the sodium retaining corticoid.
J. Clin. Endocr. 1955, 15, 853.
- 118.- VENNING - CARBALLEIRA and DYRENFURTH.
Excrétion of sodium retaining substance.
J. Clin. Endocrinol. 14, 784, 1954.
- 119.- VENNING (E.H.) et DYRENFURTH (L.).
Aldosterone excretion in pregnancy.
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 426.
- 120.- VENNING (E.H.) et DYRENFURTH (L.).
Effect of stress upon excretion of aldosterone.
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 961.

- 121.- VENNING (E.H.), DYRENFURTH (I.) et BECK (J.C.).
Effect of corticotropin and prednisone on the excretion of
aldosterone in man.
J. Clin. Endocr., 1956, 16, 1541.
- 122.- VENNING (E.H.), DYRENFURTH (L.) et GIROUD (C.J.P.).
Aldosterone excretion in healthy persons.
J. Clin. Endocr., 1956, 16, 1326.
- 123.- VENNING (E.H.), GIROUD (C.J.P.), DYRENFURTH (L.) et BECK (J.C.).
Studies with aldosterone
Canad. J. Biochem. Physiol., 1955, 33, 605
- 124.- VENNING (E.H.), PRIMROSE, CALIGARIS, DYRENFURTH (L.).
Aldosterone excretion in Pregnancy.
Clin. Endocr., 17, 473, 1956.
- 125.- VENNING (E.H.), SINGER (B.), CARBALLERIA (A.), DYRENFURTH (L.),
BECK (J.C.) et GIROUD (C.J.P.).
Excretion of sodium retaining substance in human being.
Ciba, Found. Colloq. Endocr. 1955, 8, 191.
- 126.- VENNING (E.H.), SINGER (B.), SIMPSON.
Adrenocortical function in toxemia of pregnancy.
Am. J. Obst. et Gyn. 67, 542, 1954.
- 127.- VESIN (P.), CATTAN (R.).
Les oedèmes : problèmes biologiques et thérapeutiques.
S.H., 1957, 67.
- 128.- VISCHER (E.), SCHMIDLIN (J.) et WETTSTEIN (A.).
Microbiologische Spaltung racemischer steroide. Synthèse
von d-aldo-steron.
Experientia, 1956, 12, 50.
- 129.- WETTSTEIN (A.) and others.
Synthesis of aldosterone.
International congress of pure and applied chemistry.
Zurich. 22 Juillet 1955.
- 130.- WARD (L.E.), PLIEY (A.F.), SLOCUMB (CH) et Coll.
Proc. Staff. Déet.
Mayo. Clin. 1954, 29, 649.

131.- WOLFF (H.P.), et KOCZOREK (K.R.).

Über die Ausscheidung von aldosteron im harn von
patienten mit hépatitis epidemica und lebercirrhose.
Klin. Wehnschr. 1955, 33, 1104.

132.- WOLFF (H.P.), KOCZOREK (K.R.), JESH (W.) et BUCHBORN (E.).

Untersuchungen über die aldosteron. Ausscheidung bei
leberkranken.
Klin. Wehnschr. 1956, 34, 366.

